FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966 N°

873

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

François REGNAULT
Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 15 Septembre 1933, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

L'HÉMORRAGIE INTRAVITRÉENNE

Etude expérimentale et clinique de son évolution

Président : M. PAUL BRÉGEAT, Professeur

Polycopie GILANNE — 36, rue Falguière, PARIS-XV^e^ — Tél : SEG. 55-99

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545810_0002

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

François REGNAULT
Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 15 Septembre 1933, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

L'HÉMORRAGIE INTRAVITRÉENNE

Etude expérimentale et clinique de son évolution

Président : M. PAUL BRÉGEAT, Professeur

Polycopie GILANNE — 36, rue Falguière, PARIS-XV^e — Tél : SEG. 55-99

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDARD D'ALLAINES (F.), GENNES (L. de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET
1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR ..... Jean GOSSET

I. - PROFESSEURS :

1°) CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MAIMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)

MM.

Physiologie et pathologie obstétricales ..... LEPAGE (F.)
Radiologie médicale ..... DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..... CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique ..... CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée ..... LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie ..... CABROL (Ch.) / OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique ..... NEZELOF (Ch.)
Bactériologie ..... BARBIER (P.)
Biochimie médicale ..... DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale ..... BOURLIERE (F.)
Histologie ..... COUJARD (R.)
Parasitologie ..... LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale ..... LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie ..... DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.) / KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale ..... GOUGEROT (L.) / ROUCAYROL
Radiologie médicale ..... TUBIANA (M.) / FISCHGOLD (H.)

2°) CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais) ..... SOULIE (P.)
— — (Boucicaut) ..... LENEGRE (J.)
Cliniques chirurgicales ..... Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales .....) ..... BAUMANN (J.)
Cliniques chirurgicales ..... Cochin ..... LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales ..... Hôtel-Dieu ..... PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales ..... Saint-Antoine ..... GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales .....) Salpêtrière ..... SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales ..... Tenon ..... OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) MERLE d'AUBIGNE (R.)
(Foch) PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) ..... FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..... DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec) ..... MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis) ..... DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié) ..... DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..... LAMY (M.)
Clinique gynécologique -(Broca) ..... HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) ..... TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses ..... MOLLARET (P.)
(Claude-Bernard)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste Anne) DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker) ..... HAMBURGER (J.)

Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales (Bicêtre)	DEPARIS (M.)
Cliniques médicales (Broussais)	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales (Cochin)	BROUET (G.)
Cliniques médicales (Hôtel-Dieu)	BARIETY (M.)
Cliniques médicales (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Cliniques médicales (Pitié)	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales (Saint-Antoine)	KOURILSKY (R.)
Cliniques médicales (Saint-Antoine)	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque)	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRE (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)

	MM.
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.), ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.), MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Physique médicale	COURSAGET (J.), GREMY (F.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.), GOTTARD (P.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
		Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV.- PROFESSEUR ASSOCIE

Statistique médicale et épidémiologique ..... SCHWARTZ

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.), M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Anne, Isabelle, Gabrielle,

Merci.

A mes Parents,

ma Famille,

mes Amis,

Avec toute mon affection,

A Monsieur le Professeur Paul BRÉGEAT

Professeur de Clinique Ophtalmologique
de Paris,

Qu'il reçoive, avec l'expression de notre très profond et respectueux attachement, toute notre reconnaissance pour avoir accepté de présider cette thèse.

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Professeur de Clinique des Maladies du Sang,

Que nous remercions pour son bienveillant accueil dans le Centre de Recherches où nous avons pu mener à bien la plus grande partie de ce travail.

Avec notre profonde reconnaissance.

A notre Maître d'Internat

Monsieur le Professeur Jacques DELARUE,

Qui nous a fait l'honneur de nous aider à réaliser ce travail et nous a toujours témoigné une bienveillante attention.

Avec notre profond respect.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

STAGE -

Monsieur le Professeur QUENU,

Monsieur le Professeur MOREAU,

Monsieur le Professeur HEPP,

Monsieur le Docteur LAMBLING

EXTERNAT -

Monsieur le Docteur GUEULETTE (in memoriam),

Monsieur le Professeur Agrégé MORIN

Monsieur le Docteur RUBENS-DUVAL,

Monsieur le Docteur JOSEPH (in memoriam),

Monsieur le Docteur LAFITTE,

Monsieur le Professeur JUSTIN-BESANCON,

Monsieur le Professeur MOUQUIN,

Avec notre reconnaissance.

A nos Maîtres d'Internat

Monsieur le Professeur Agrégé Pierre DESVIGNES,

A qui nous devons d'avoir été initié à l'Ophtalmologie.
Son amitié a toujours été pour nous un honneur et un encouragement.

Monsieur le Docteur Louis POLLIOT,

Dont l'aide amicale nous a été des plus précieuses.

Monsieur le Docteur Marc Adrien DOLLFUS,

Qui nous a donné l'exemple de l'enthousiasme et de la passion en Ophtalmologie.

Monsieur le Docteur Christian HAYE,

Qui a bien voulu nous accueillir comme son élève à la Fondation Curie.

Monsieur le Professeur Guy OFFRET,

Dont les conseils et l'aide nous ont permis de poursuivre ce travail.

Monsieur le Docteur Etienne JOSEPH,

A qui nous devons d'avoir appris le sens et la valeur de la clinique.

Madame le Docteur Martine FONTAINE,

En témoignage de notre respectueux dévouement.

A tous ceux qui nous ont aidé à réaliser ce travail :

Madame le Docteur M.-J. LARRIEU

Maître de Recherches à l'I.N.S.E.R.M.,

Qui a montré la plus grande patience et le plus grand dévouement pour nous initier aux méthodes de la recherche.

Monsieur le Professeur Agrégé J. CAEN,

Qui a bien voulu nous accepter dans son Laboratoire et qui nous a toujours prodigué les conseils les plus judicieux.

Monsieur le Professeur Agrégé Y. NAJEAN,

Qui nous a accueilli dans son Laboratoire et nous a constamment secondé.

A Monsieur le Professeur Agrégé ABELANET,

Ses conseils et sa collaboration nous ont permis de terminer ce travail.

A Monsieur le Lieutenant-Colonel PERDRIEL,

Dont la collaboration nous a permis de réaliser une partie de ce travail.

A Monsieur le Docteur DHERMY,

Dont l'esprit critique nous a été des plus précieux.

A Mademoiselle DELATTRE et à son Service,

Pour son aide si précieuse.

A tout le personnel hospitalier, en qui nous avons trouvé des collaborateurs dont le dévouement efficace nous a permis de mener ce travail à son terme.

S O M M A I R E

	Page
INTRODUCTION	1
- RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES	3
CHAPITRE I. - Le Corps vitré. Anatomie, Biochimie, Histologie	4
- RECHERCHES PERSONNELLES	20
CHAPITRE II. - Vitré et Coagulation	21
CHAPITRE III. - Fibrinolyse et Vitré	39
CHAPITRE IV. - Etude isotopique de la résorption	51
CHAPITRE V. - Etude macroscopique de l'évolution	67
CHAPITRE VI. - Etude histologique de l'évolution	79
CHAPITRE VII. - Biochimie du fer après hémorragie intra-oculaire	90
CHAPITRE VIII. - Etude de l'électrorétinogramme dans les hémorragies intravitréennes expérimentales	94
CHAPITRE IX. - Etude clinique des hémorragies intra-vitréennes	101
1. Résultats statistiques	101
2. Formes cliniques	109
CONCLUSION	124
BIBLIOGRAPHIE	I à XLIV

I N T R O D U C T I O N

Masse fluide, dépourvue de vaisseaux, le corps vitré ne peut saigner. Toutes les hémorragies qui s'y infiltrent proviennent de sa périphérie ou de vaisseaux l'ayant pénétré dans différentes conditions pathologiques : il s'agit d'hémorragies intravitréennes.

Devant l'évolution très variable et souvent déroutante de ces hémorragies, nous nous proposons d'étudier la formation et les transformations d'un caillot à l'intérieur du corps vitré, puis les réactions rétiniennes secondaires. Ces résultats expérimentaux seront ensuite confrontés avec les données fournies par la clinique humaine.

La création expérimentale d'une hémorragie intravitréenne se heurte à plusieurs écueils . Aucun des procédés indirects possibles (33) ne donne de résultats constants ; ces méthodes ne permettent pas de mesures quantitatives et excluent l'utilisation des radio-isotopes comme traceurs.

Pour comparer les résultats des différentes expérimentations, nous utiliserons au cours de cette étude la même technique : injection transclérale d'une quantité toujours identique de sang total ou d'une solution d'hémoglobine.

RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE I

LE CORPS VITRE

Anatomie - Biologie - Histologie

Le corps vitré est une substance transparente, fluide, qui remplit l'espace entre la rétine et le cristallin, remarquablement adapté à sa fonction qui est de maintenir la rétine en place (291). Environ 99 % de son poids sont représentés par l'eau mais il est formé d'une fine trame protéique dans les mailles de laquelle se trouve l'humeur vitrée, liquide visqueux contenant un mucopolysaccharide : l'acide hyaluronique (291).

EMBRYOLOGIE -

- De la 6ème à la 10ème semaine, le vitré primitif vient combler l'espace situé entre le cristallin et la rétine tandis que l'artère hyaloïde pénètre dans la vésicule optique secondaire et se ramifie en entourant la face postérieure du cristallin.

- Vers la 16ème semaine apparaît le vitré secondaire sous la forme d'une condensation avasculaire visible à la périphérie, au contact de la rétine, cette condensation progresse vers le centre. Enserré par le vitré secondaire, le vitré primitif se retire au milieu, entourant l'artère hyaloïde dont les ramifications s'atrophient puis disparaissent formant ainsi le canal de Cloquet qui n'est autre que le vestige du vitré primitif (192 - 294 - 300).

ANATOMIE -

Les études anatomiques du vitré sont très nombreuses (.). La forme du vitré est déterminée par la cavité dans laquelle il se trouve. Masse arrondie, déprimée en avant par la convexité de la face postérieure du cristallin qui le déprime en une cupule formant la fossette patellaire.

Le vitré n'est pas libre dans cette cavité mais au contraire solidement fixé en différents endroits. En avant de l'ora serrata, il adhère à la pars plana du corps ciliaire par une bande large de 1, 5 mm à 2 mm (122). Il se trouve fixé également au niveau de la papille et de la macula et plus discrètement au niveau de l'équateur (169 - 258).

Le vitré est entouré d'une enveloppe : l'hyaloïde qui n'est qu'une simple condensation de sa trame périphérique. L'hyaloïde antérieure est appliquée à la face postérieure de la zonule et du cristallin. Elle adhère à ce dernier au niveau d'une zone circulaire située à 5 mm en dehors du pôle postérieur. Cette adhérence constitue le ligament hyaloïde capsulaire de Berger qui délimite avec le cristallin l'area de Vogt. En dehors du ligament de Berger, l'hyaloïde recouvre la zonule ; quand elle s'en éloigne elle délimite un espace : le canal de Hannover qui peut se remplir dans certaines conditions pathologiques (303). L'hyaloïde postérieure recouvre le vitré dans sa portion en rapport avec la rétine, elle est étroitement en contact avec la limitante interne de cette dernière (300).

(.) 6 - 7 - 8 - 32 - 36 - 47 - 103 - 113 - 128 - 147 - 154 - 181 - 195 - 199 - 237 - 252 - 253 - 255 - 256 - 258 - 260 - 272 - 273 - 274 - 275 - 294 - 302 - 308 - 309 - 310 - 324 - 325 - 326 - 327 - 328 - 329 - 344 - 351 - 399 - 400 - 404.

Le canal de Cloquet, reliquat du vitré primitif, s'étend du cristallin à la papille. Chez l'adulte, seul l'examen au biomicroscope permet de le voir. La pupille étant en mydriase, le faisceau de la lampe illumine dans un plan strictement sagittal et médian, un pli ou une membranule qui semble attaché à la partie supérieure de la capsule postérieure du cristallin (en réalité à l'hyaloïde antérieure) et descend en formant un triangle. Cette membrane est le pli supérieur qui limite en haut le tractus hyaloïdien (306). Le pli inférieur est plus difficile à voir : il limite en bas le tractus hyaloïdien, ce dernier va se terminer en arrière, devant la papille, au niveau de l'area de Martegiani.

BIOCHIMIE -

CONSTITUANTS MINERAUX.

Nous empruntons à SÜLLMANN (355) les tableaux suivants :

	K	Na	Ca	Mg
Cheval	18 - 24	270 - 350	6, 8 - 8, 5	2, 0
Veau	22 - 39	317 - 333	13	6
Boeuf	13 - 30	250 - 338	6, 4 - 13	0, 96 - 2, 0
Brebis	21, 8			2, 93
Porc	29 - 89	318 - 350	7, 8 - 9	3

Tableau I - Cations en mg pour 100 cm^3.

	Cl	P		S	
		Minéral	Total	Minéral	Total
Cheval	400 - 430	0, 52 - 1, 31	0, 78 - 1, 59	6, 2	
Veau	382 - 403		0, 66		5, 0
Boeuf	396 - 441	1, 02		1, 4	5, 3
Brebis			3, 3		3, 7
Porc	397 - 423		3, 6		4, 5

Tableau II - Anions en mg pour 100 cm^3.

Le pH du vitré semble se situer entre 7, 1 et 7, 4 bien que certains auteurs (356) l'aient trouvé compris entre 7, 00 et 7, 10 chez le lapin. TAUBER et KRAUSE (364) ont établi que le vitré de veau contient les proportions suivantes de fer, de cuivre, de zinc et de manganèse :

	Fe	Cu	Zn	Mn
Microgrammes pour 100 g de substance fraîche	12	26	29	3, 1
Microgrammes pour 100 g de substance sèche	615	1350	1420	148

Tableau III - Principaux métaux présents dans le corps vitré.

LIPIDES.

Le vitré paraît pauvre en lipides bien que les résultats donnés par SÜLLMANN (357) soient très variables.

	Lipides totaux	Cholestérol	Phospho-lipides
Cheval	7	0, 5	
Boeuf	200	4, 8	1, 6

Tableau IV - Lipides en mg pour 100 cm^3.

Dans certaines conditions pathologiques, la lyse leucocytaire pourrait libérer le cholestérol et des savons de calcium.

GLUCIDES.

La concentration de glucose dans le vitré est inférieure à celle de l'humeur aqueuse (1). Les couches en contact avec la rétine contiennent moins de glucose que les couches antérieures ; cette différence serait due à la glycolyse rétinienne (1 - 116). On retrouve également des produits du métabolisme intermédiaire des glucides, acide lactique et acide citrique (355 - 392).

Le vitré de l'homme et du mammifère contient de 7 à 15 mg pour 100 cc d'acide ascorbique.

PROTEINES DU VITRE.

Il nous paraît important de développer ce chapitre pour une compréhension plus aisée de la structure du vitré. Le vitré contient deux substances essentielles : le collagène et l'acide hyaluronique. Après filtration, le liquide

recueilli, qui se trouve débarrassé du collagène, contient encore des protéines solubles représentant environ 0, 04 % du poids du vitré.

	BOEUF mg/100 cm^3	HOMME mg/100 cm^3
Protéines solubles	39 - 43	20 - 40
Protéines résiduelles	11 - 16	
Acide hyaluronique	41	9, 9

Tableau V - Répartition des protéines du vitré chez le boeuf et chez l'homme (Pirié).

PROTEINES SOLUBLES.

Dans le vitré de boeuf, BALAZS (16) trouve : 46 mg de protéines solubles pour 100 ml de vitré dont :

14, 5 mg d'albumine

et 31, 7 mg de globulines.

De nombreuses études ont été faites pour différencier ces protéines solubles (.). Nos connaissances sont encore incomplètes. LAURENT (212) établit qu'un certain nombre de protéines du vitré sont semblables à celles du sérum mais plusieurs ne réagissent pas avec un antisérum anti-protéines plasmatiques. L'échantillon chromatographique obtenu à partir des protéines du vitré est différent de celui obtenu à partir des protéines plasmatiques. La fraction

---

(.) 104 - 105 - 127 - 131- 167 - 171 - 177 - 205 - 212 - 222 - 243 - 298 - 299 - 305 - 322 - 343.

gamma-globulines est très faible. Il existe une importante fraction glycoprotéinique dans laquelle les techniques immunologiques révèlent de nombreux composants. FAYET (127), par immunoélectrophorèse, isole 8 à 9 protéines semblables à celles du sérum mais dans des proportions différentes. MANUEL (221-222) en isole une fraction importante et, en immunoélectrophorèse, il découvre une ligne k.1 et k.2 très longue se raccordant à la sidérophyline également présente. Il conclut à une composition protéique proche de celle du L.C.R..
BERMAN (42) isole du vitré de boeuf une glycoprotéine gamma-globulines.
On a décelé aussi de l'acide sialique en grande quantité (159 - 406), de l'acide nucléique qui pourrait se trouver sous forme de nucléotides (171).

PROTEINE RESIDUELLE INSOLUBLE.

Le collagène est la protéine principale du vitré ; sa présence soupçonnée par YOUNG (1894) et MORNER (1894) fut confirmée en 1948 par PIRIE qui démontre que cette protéine contenant qualitativement les mêmes amino acides que le collagène de la cornée est hydrolysée par la collagénase et possède à peu près les mêmes propriétés physiques que les fibres collagènes provenant d'autres sources, en particulier la même diffraction des Rayons X. La composition en amino acides des fibres collagènes du vitré de veau (409) est la suivante :

- 15,4 % d'hydroxyproline,
- 8,4 % de proline,
- 18 % de glycine.

L'examen au microscope électronique révèle la présence de fibres larges de 250 angstrom (224) et après coloration par l'acide phosphotungstique à pH 4, 9 GROSS (157) découvre une légère striation dont la périodicité est de 640 Å, périodicité caractéristique du collagène.

Cependant, la protéine résiduelle insoluble du vitré diffère du collagène par sa teneur en hydrate de carbone (4 à 9 %) tandis que les préparations habituelles de collagène en provenance de la peau en contiennent moins de 1 %. Cet hydrate de carbone ne semble pas être l'acide hyaluronique, (le mucopolysaccharide de l'humeur vitrée), car il n'est pas hydrolysé par l'hyaluronidase (291). Il s'agit sans doute (124) d'un mélange collagène-sucre, ce dernier faisant intimement partie de la molécule.

IRVINE pense que cette protéine résiduelle pourrait être douée d'activité enzymatique (182).

ACIDE HYALURONIQUE.

L'acide hyaluronique qui est responsable de la viscosité de l'humeur vitrée est un mucopolysaccharide formé par l'association d'acide glycuronique et d'acétylglucosamine (isolé du vitré de boeuf) pour la première fois, en 1934, par MEYER et PALMER (231). Il a fait l'objet de nombreuses recherches (.). L'étude au microscope électronique montre des filaments de 10 à 100 Å de diamètre et de quelques centaines à plusieurs milliers Å de long. Ces filaments disparaissent après action de l'hyaluronidase. Il s'agit sans doute d'une molécule asymétrique d'environ 6000 Å de long, qui, en présence d'ions, se contracte à la moitié de sa longueur. La forme de la molécule d'acide hyaluronique est discutée. Si l'on admet un poids moléculaire de 100.000 et une molécule linéaire de N. acétylglucosamine glycuronique, la longueur devrait être 3000 Å. Comme elle ne dépasse pas 1550 à 1750 Å il faut imaginer une molécule enroulée (39 - 40). CLEMENT (98) a constaté que la perte d'acide hyaluronique par le vitré produit son imbibition; tandis que la perte de sels provoque sa rétraction si le vitré contient de l'acide hyaluronique et son imbibition s'il est privé d'acide.

(.) 50 - 51 - 69 - 72 - 96 - 107 - 156 - 187 - 210 - 211 - 212 - 331 - 354 - 366 - 372 - 386 - 390 - 403 - 406 - 410.

ARCHITECTURE DU VITRE.

Le corps vitré est un gel dans lequel le solvant est l'eau et les particules solides dispersées à l'état colloïdal sont les macromolécules (14 - 15).

On peut se demander quelles molécules présentes dans le gel sont à l'origine de sa trame continue et, par conséquent, de sa solidité. La liquéfaction du gel vitréen par des enzymes tels que la collagénase et la pepsine qui attaquent le collagène, fait penser à la possibilité de voir ce dernier constituer la trame protéique continue. La rétraction thermique du vitré confirme ce point de vue (23). De même, sous l'action de la force centrifuge le volume du sédiment diminue tandis que celui du surnageant augmente (23). Il est cependant possible d'obtenir une rétraction du vitré en attaquant l'acide hyaluronique soit par lavage, soit par hydrolyse enzymatique, soit par précipitation par des cations (23). Il apparaît que le réseau de fibres collagènes et l'acide hyaluronique jouent l'un et l'autre un rôle important dans les modifications de volume du gel vitréen.

Du point de vue moléculaire, il est possible de concevoir le corps vitré comme l'imbrication de deux réseaux constitués par :

- le premier, des fibres collagènes,
- le second, des macromolécules d'acide hyaluronique.

SCHWARZ (329) aboutit aux mêmes conclusions. Il semble évident dès lors que l'effet stabilisateur de l'acide hyaluronique sera d'autant plus important que le volume des molécules correspondra à la taille des mailles du réseau de fibres collagènes.

LE VITRE EST DONC FORME PAR UN RESEAU DE FIBRES COLLAGENES DANS LES MAILLES DUQUEL SE TROUVENT LES MOLECULES SPHERIQUES D'ACIDE HYALURONIQUE.

AUTRES SUBSTANCES AZOTEES NON PROTEIQUES.

On a mis en évidence dans différents vitrés d'animaux : de la créatine et de la créatinine, de l'urée et de l'acide urique, de la spermine et de la carnosine, de l'hexosamine et de l'acide hexuronique (267).

HORMONES DU VITRE.

DARDENNE (110) a isolé dans le vitré de boeuf de l'A.C.T.H. des corticostéroïdes, de l'oestrone et d'autres sterols.

ENZYMES DU VITRE.

Selon IRVINE (182) "le tiers des protéines insolubles du vitré pourrait être doué d'activité enzymatique".

On a ainsi trouvé une activité : cholinestérasique (373), Hyaluronidasique (232), Oxydasique (223), Catalasique (223), leucino-aminopeptidasique, transaminasique, aldolasique, glutamique-pyruvique, phosphohexose-isomerasique (29). La présence d'anhydrase carbonique à un taux variant entre 1/150 et 1/160 du taux sanguin (143).

LES CELLULES DU CORPS VITRE.

BALAZS (26) distingue 2 types de cellules : les hyalocytes et les fibrocytes.

Les HYALOCYTES contiennent des granulations prenant le rouge neutre en grande quantité dans la zone périnucléaire, de nombreuses vacuoles et un système mitochondrial assez développé. La présence de grandes inclusions à l'intérieur du cytoplasme permet d'affirmer le caractère macrophagique de

ces cellules (284 - 401). Elles semblent pouvoir entrer dans la catégorie des cellules du tissu conjonctif (339).

Les FIBROCYTES , grandes cellules allongées, contiennent moins de granulations qui, petites et de taille uniforme, ne prennent pas le rouge neutre. Le système mitochondrial est très développé. Le cytoplasme présente des prolongements qui peuvent mesurer jusqu'à 260 microns. Ces fibrocytes sont en contact étroit entre eux.

Ces cellules ne sont pas distribuées de façon régulière dans toutes les parties de la corticale externe. Les histiocytes nombreux en regard du corps ciliaire (permettant de soulever l'hypothèse de leur pénétration à ce niveau) se retrouvent aussi dans la portion en contact avec la rétine et la papille mais font totalement défaut dans la zone située en arrière du cristallin. Les fibrocytes n'existent que dans la corticale externe en avant de la papille. Toutes ces cellules sont généralement réparties en une seule couche cellulaire située à environ 500 microns de la surface externe du vitré. Cependant, dans les zones faisant face à la papille et au corps ciliaire on trouve des cellules plus profondes.

Lorsque des vaisseaux rétiniens laissent leur empreinte sur la surface externe du vitré, on remarque une densité cellulaire plus importante à ce niveau.

L'origine des hyalocytes reste encore mystérieuse (197). Aucune mitose n'a pu être observée dans la couche corticale externe. Pour se multiplier, les hyalocytes doivent être mis en culture (31). Ils sont alors capables de survivre plusieurs mois à condition d'utiliser du sérum autologue. BALAZS (27) étudiant le développement du vitré chez l'embryon de poulet, constate que les différents types de cellules du corps vitré embryonnaire proviennent essentiellement du mésenchyme péribulbaire et également du système vasculaire.

Le 6ème jour, des cellules dont les granulations prennent le rouge neutre, apparaissent et migrent vers la rétine, en acquérant une positivité au P.A.S. quand elles atteignent la couche corticale externe du vitré. Par contre, les cellules provenant du système vasculaire ne sont pas P.A.S. positives bien que leurs granules prennent le rouge neutre. Il semble, d'autre part, que l'augmentation importante du nombre de cellules, que l'on constate entre le 12è et le 21è jour de la vie embryonnaire, s'accompagne d'une forte production de macromolécules contenant de l'acide hexuronique et de l'hexosamine ; le maximum de concentration est atteint à la fin de la vie embryonnaire. Cette phase est celle où l'on voit s'organiser la couche corticale externe du vitré.

Au cours de la vie le rôle de ces cellules se révèlerait important. Leur caractère de macrophages a déjà été souligné plus haut. BALAZS (18), en utilisant du glucose marqué en carbone 14, démontre qu'elles sont capables de synthétiser l'acide hyaluronique. GARNER (138), étudiant le vitré d'un embryon de rat de 16 jours et celui d'un enfant de 3 ans, découvre dans la couche limitante rétino-vitréenne des deux vitrés des fibroblastes qui donneraient naissance aux fibrilles de la substance de soutien du vitré et aux fibres de la zonule.

PERMEABILITE DU VITRE.

La diffusion des molécules à travers les mailles du réseau vitréen a fait l'objet de nombreuses études qu'il est important de résumer pour comprendre l'évolution d'une hémorragie intravitréenne.

Plusieurs auteurs ont étudié le temps de présence d'un certain nombre de substances après leur injection intravitréenne (398). Six heures après l'injection de Ar 41 et Kr 85 on ne retrouve plus dans les prélèvements vitréens

que 10 % de la quantité injectée. Le chlorure de sodium s'élimine à 90 % en 24 heures. De même les protéines sériques marquées à l'isotiocyanate de fluorescéine (84) disparaissent totalement en 24 heures. L'albumine radio-iodée (I. 131) injectée dans le vitré d'un lapin (228) quitte le vitré par la chambre antérieure avec un coefficient d'évacuation dans l'humeur aqueuse de 0, 0085/min. Le phosphore (267) diffuse rapidement dans les milieux environnants et se fixe de façon presque élective au niveau de la rétine, de l'iris et de la choroïde. C'est l'acide hyaluronique (398) qui reste le plus longtemps. Après 8 jours, on retrouve 80 % de la quantité injectée et après 16 jours, il en reste encore 40 %.

- Le transfert hémato-vitréen est plus difficile à observer ; plusieurs substances ont été étudiées de ce point de vue : l'Urée C_{14} (149) est retrouvée dans le vitré 2 heures après son injection intraveineuse. Chez l'aphake, la fluorescéine injectée par voie veineuse (313) diffuse dans le vitré en pénétrans d'abord les couches antérieures puis les couches postérieures. L'injection intraveineuse de phosphore (238) est suivie de la diffusion de ce dernier dans le vitré à partir du corps ciliaire et des vaisseaux choroïdiens et rétiniens. Il en est de même s'il est injecté sous la conjonctive (244). Enfin, on a retrouvé dans le vitré une protéine myélomateuse (10) à un taux voisin de celui dosé dans le L.C.R. La perméabilité de la barrière hématovitréenne semble être augmentée par l'héparine (193). La concentration du P. 32 et celle de la pénicilline dans le vitré sont doublées après injection intraveineuse d'héparine.

- La diffusion intra vitréenne reste l'étude la plus difficile à faire (115). L'utilisation du N.B.T. (Nitroblue Tetrasolium Chloride) a permis de préciser l'existence de plusieurs courants intravitréens (132) :

- un courant méridional qui va du corona ciliaris à la fovea
- un autre part du corps ciliaire et se dirige vers la rétine,
- enfin, un courant méridional inférieur situé à environ 1 mm de la membrane limitante interne.

SURAN (360) étudie la diffusion de 3 macromolécules dans le vitré de boeuf :

- l'hémoglobine, dont la molécule de forme sphérique ou cylindrique, mesure environ 5, 5 millimicrons,
- la ferritine, de forme sphérique, qui mesure environ 11 millimicrons,
- l'hémocyanine, cylindre de 89 millimicrons de long et de 22 de diamètre.

Dans une préparation de vitré isolé placé à 20° :

- l'hémoglobine diffuse de 3,5 à 4 mm par 24 heures ;
- la ferritine diffuse de 1,8 à 2 mm par 24 heures ;
- l'hémocyanine diffuse de 0, 75 à 1, 25 mm par 24 heures .

Dans une préparation de vitré intact, la vitesse de pénétration de l'hémoglobine à travers la surface postérieure du vitré est très inférieure à sa progression à l'intérieur du corps vitré lui-même qui est de 2 à 3 mm par 24 heures. Dans la zone rétro-zonulaire, il n'y a pas de pénétration. Le taux de pénétration de la fuchsine basique est particulièrement bas à ce niveau. Par contre, quand l'acide hyaluronique a disparu, la pénétration devient très rapide. Il apparaît ainsi que les molécules de grande taille diffusent dans le vitré à une vitesse inversement proportionnelle à leur poids moléculaire et que la région zonulaire conttitue une barrière particulièrement étanche même pour les molécules de petite taille.

PROPRIETES PHYSIQUES DU VITRE. (.)

La viscosité moyenne d'un vitré prélevé par aspiration à travers une aiguille n° 18 est égale à 1, 97 (123 - 215).

PROPRIETES BACTERIOSTATIQUES DU VITRE.

ANIKINA (5) et BUSSEY (77) soulignent le pouvoir bactériostatique du corps vitré, véritable milieu auto-stérilisant.

MODIFICATIONS DU VITRE.

1) Modifications biochimiques avec l'âge.

Plusieurs auteurs (12 - 65) ont étudié les modifications du vitré avec l'âge. BALAZS (20) trouve que chez la vache depuis le stade embryonnaire jusqu'à l'adulte âgée de 10 ans :

- la concentration en acide hyaluronique, basse chez le jeune embryon, augmente progressivement pour atteindre le taux de l'adulte durant la première année ;
- la concentration de la galactosamine non dialysable est constante ;
- le vitré du jeune embryon contient de l'hexosamine mais très peu d'acide hexuronique ;
- la concentration en collagène de la portion occipitale du vitré est constante ;
- la concentration en protéines solubles ne change pas après la naissance mais est plus élevée chez l'embryon ;
- la concentration en acide ascorbique augmente pendant la période précédant la naissance et atteint le taux adulte peu après cette dernière ;
- le taux de Ca est plus élevé chez l'embryon que chez l'adulte où il reste constant pendant toute la vie.

(.) 95 - 141 - 142 - 384 - 385 - 405.

2) Modifications biochimiques post mortem.

Elles sont peu importantes et consistent essentiellement en une élévation de l'urée, une légère élévation du potassium et du phosphore (249).

3) Modifications macroscopiques du vitré.

De nombreux auteurs ont étudié les modifications macroscopiques du vitré(.). Les vitrés de sujets jeunes dont les yeux n'ont présenté aucune affection sont normaux et remplissent toute la cavité (395).

Avec l'âge, le vitré présente un certain nombre de modifications : liquéfaction, dissociation de la partie centrale (139 - 319), dissociation de la partie périphérique (139), apparition de membranes (319) de formation fibreuse dont la structure rappelle celle des fibres zonulaires (277), rétrécissement (319) avec rétraction du vitré (395), la poche rétro-vitréenne ainsi formée étant remplie d'un liquide rappelant l'humeur aqueuse.

Chez le myope on observe plus précocement une liquéfaction centrale avec décollement de la couche limitante postérieure (38).

Après blessure ou présence d'un corps étranger intravitréen, il se produit souvent une formation fibreuse opaque aux rayons (395). Une rétraction de cette dernière peut aboutir à un décollement de la rétine.

L'irradiation des yeux par une quantité de rayons = 2000 r (369) aboutit à la liquéfaction du vitré par dénaturation du réseau collagène et dégradation de l'acide hyaluronique.

Enfin, le radical SH des protéines du vitré augmente dans les opacités de ce dernier (405).

(.) 3 - 4 - 38 - 53 - 74 - 76 - 88 - 142 - 170.

RECHERCHES PERSONNELLES

C H A P I T R E II

VITRE et COAGULATION

L'intérêt apporté à l'étude des hémorragies intraoculaires n'a cessé de croître au cours de ces dernières années et plus encore depuis l'introduction en thérapeutique des agents thrombolytiques administrés localement ou par voie générale. Mais si les travaux consacrés aux hémorragies elles-mêmes et à leur traitement sont nombreux, par contre, les rapports entre les différents éléments constitutifs de l'oeil et la coagulation ou la fibrinolyse ont été jusqu'alors peu étudiés. Certains auteurs, cependant, ont mis en évidence dans le vitré une activité "thromboplastique" globale dont le mécanisme reste mal connu (60 - 268 - 347). C'est pourquoi nous avons repris l'étude de l'action du vitré humain sur la coagulation en fonction des données actuelles de la physiologie.

MATERIEL ET METHODES -

MATERIEL.

Les globes oculaires sont prélevés sur le cadavre dans un délai variant entre 1 et 8 heures après la mort, chez des sujets décédés d'affections variables, à l'exclusion d'ictères, de troubles de la coagulation ou de syndromes hémorragiques. Le vitré est recueilli à l'aide d'un trocart de ponction sternale introduit

à 20 mm du limbe perpendiculairement à la surface du globe, une pression douce sur ce dernier permettant de recueillir environ 1, 5 à 2 ml du vitré fluide dans une seringue siliconée. Le vitré est alors, soit utilisé immédiatement, soit conservé en tubes siliconés à - 20° C. Le produit ainsi obtenu est parfaitement transparent, filant si on l'étire. Tous les prélèvements ne répondant pas à ces critères ont été rejetés. Nous avons renoncé dans ce travail à étudier le vitré compact difficilement détachable de la rétine, qui nous est apparu constamment souillé par cette dernière, elle-même riche en activité thromboplastique (268).

METHODES.

- Temps de coagulation selon LEE et WHITE à 37° C (213).
- Thromboélastographie selon HARTERT (164) sur plasma citraté riche en plaquettes obtenu par sédimentation.
- Temps de recalcification selon HOWELL (178) en tubes de verre et en tubes siliconés.
- Temps de QUICK selon la méthode originale de l'auteur (296) en présence de thromboplastine homologue (extrait acétoné de cerveau humain).
- Dosage différentiel des éléments du complexe prothrombique selon OWREN et AAS (265). Le dosage du facteur VII ou X a été pratiqué selon un système identique en utilisant comme substrat unplasma de déficit congénital en facteur VII ou X (facteur VII ou X inférieur à 1 %).
- Temps de thrombine : temps de coagulation du plasma en présence d'une solution de thrombine (2 NIH/ml).
- Test de génération de thromboplastine selon la méthode originale de BIGGS et de DOUGLAS (45) avec les modifications suivantes : sérum provenant de sang recueilli sur thromboplastine (1 partie pour 100), céphaline selon BELL et ALTON.
- Dosage de facteur VIII selon BIGGS, EVELING et RICHARDS (46) modifié (106).
- Dosage du facteur IX selon la méthode en un temps de SOULIER et LARRIEU (349), modifiée par addition d'une suspension de kaolin à 5 mg/ml.
- Temps de céphaline en présence d'extrait chloroformé de cerveau humain selon BELL et ALTON.
- Temps de Stypven (78).

REACTIFS -

- Plasma citraté provenant de sang recueilli sur citrate à 3, 8 % (une partie pour neuf parties de sang). Le plasma riche en plaquettes (PRP) est obtenu par centrifugation à 800 tours/minute pendant 10 minutes, le plasma pauvre en plaquettes (PPP) par centrifugation à 6.000 tours/minute pendant 20 minutes.

- Plasmas pathologiques provenant de déficits congénitaux en facteurs XII, IX, VIII, VII et X recueillis sur citrate comme précédemment, conservés congelés à - 20° C.

- Plasma privé artificiellement de facteur XI par adsorption par la célite.

- Plasma privé de facteur V par vieillissement à 37° C.

- Prothrombinase préparée extemporanément à partir d'une mixture de thromboplastinoformation normale. Après 10 minutes d'incubation, la réaction est arrêtée par immersion dans un bain-marie à 0° C. Les dilutions sont faites et testées immédiatement. Le temps de recalcification d'un plasma substrat en présence de la mixture non diluée dans ces conditions expérimentales, varie entre 8 et 10 secondes.

- Prothrombine purifiée selon la méthode décrite par SOULIER et WEILLAND (350 - 396), suivie de chromatographie sur DEAE-Sephadex (.) . La solution contient 10 mg/ml de protéines et l'activité en prothrombine égale 8 fois celle d'un plasma normal. La solution de prothrombine est utilisée à une concentration équivalente à celle du plasma normal.

(.) Préparée par D. MENACHE et D. BENAMON-DJIANE - Centre National de Transfusion Sanguine, Paris.

- Facteur V préparé selon la méthode de BIGGS à partir de sérum de boeuf adsorbé par le carbonate de baryum (1%).
- Tampon Michaelis (pH 7, 35).
- $CaCl_2$ O, O25 M
- Thromboplastine, extrait acétoné de cerveau humain
- Céphaline, extrait chloroformé de cerveau humain selon BELL et ALTON (3[illegible]).
- Stypven (Burroughs Welcome and C°)
- Fibrinogène bovin Poviet - Solution en eau distillée à 4°/₀₀

RESULTATS -

1) ACTIVITE THROMBIQUE.

L'addition de vitré provenant de 10 sujets humains différents à une solution de fibrinogène bovin à 4°/₀₀ ou à un plasma humain citraté adsorbé par l'hydroxyde d'alumine n'entraîne aucune coagulation que ce soit en présence ou en l'absence de calcium. Le vitré est donc dépourvu d'activité thrombique. L'addition du vitré à un plasma déplaquettisé entraîne un léger allongement du temps de thrombine par rapport au contrôle (Tableau I).

REACTIFS	THROMBINE 1 u/ml	THROMBINE 0, 5 u/ml	THROMBINE 0, 1 u/ml
TAMPON	16	24	43
VITRE	18	28	59

Tableau I - Temps de Thrombine d'un plasma normal déplaquettisé en présence de vitré (sec.).

2) ACTION SUR LA COAGULABILITE GLOBALE.

L'action du vitré à l'égard de la coagulabilité globale a été appréciée sur le temps de coagulation du sang total, sur le temps de recalcification du plasma en tubes siliconés et sur le thromboélastogramme.

L'addition d'une partie pour 10 de vitré au sang total entraîne un raccourcissement du temps de coagulation (Tableau II).

CONTROLE	VITRE	
Variations extrêmes	Moyenne	Variations extrêmes
14 - 16	9, 30	7 - 11

Tableau II - Action du vitré sur le temps de coagulation du sang total en tubes de verre (min.).

De même, le temps de recalcification du plasma citraté pauvre en plaquettes mesuré en tubes siliconés est très raccourci en présence de vitré (Tableau III).

CONTROLE		VITRE	
Moyenne (.)	Variations extrêmes	Moyenne (.)	Variations extrêmes
418	360 - 465	198	106 - 280

(.) Moyenne de 14 expériences en présence de 14 vitrés différents.

Tableau III - Temps de recalcification du plasma citraté pauvre en plaquettes en tubes siliconés (sec.). Une partie de vitré ou de tampon est ajoutée à 2 parties de plasma.

Cette action s'exerce de façon identique en tubes de verre ou en tubes siliconés en présence ou en l'absence de plaquettes. L'addition de calcium est indispensable, le vitré n'entraînant aucune coagulation du plasma citraté riche ou pauvre en plaquettes même en tubes de verre, en l'absence de calcium.

Les modifications du tracé thromboélastographique du plasma citraté en présence de vitré sont résumées dans le tableau IV. On observe un raccourcissement de r et k évident et constant ainsi qu'un élargissement modéré de ma.

REACTIF	r (mm)		k (mm)		ma (mm)	
	Moyenne	Extrêmes	Moyenne	Extrêmes	Moyenne	Extrêmes
TAMPON	15, 3	13-18	7	5-10	54	50-56
VITRE	6, 1	4, 5-7	2, 7	1-4	63	61-67

Tableau IV - Modifications du thromboélastogramme en présence de vitré (1 partie de vitré pour 4 parties de PRP).

3) CONTENU EN FACTEURS DE COAGULATION.

- Facteur I (Fibrinogène)

L'addition de thrombine, quelle que soit la concentration, n'entraîne pas la coagulation du vitré, ce qui témoigne de l'absence de fibrinogène.

- Facteurs du complexe prothrombique.

Le vitré paraît dépourvu de facteurs II, V, VII et X (Tableau V), les temps obtenus en présence de vitré non dilué ou dilué au 1/5 étant identiques à celui donné par le plasma réactif en présence de tampon ou très voisin.

- Facteurs antihémophiliques A et B (Facteurs VIII et IX).

Le vitré est dépourvu de facteur VIII. Les résultats obtenus pour le facteur IX (Tableau VI) sont plus variables et il est difficile de faire la part entre l'action "thromboplastique" propre du vitré et le contenu réel en facteur IX du fait de la méthode en un temps utilisée.

FACTEURS	PLASMA *		VITRE **		TAMPON
	Temps (sec.)	Taux (%)	Temps (sec.)	Taux (%)	Temps (sec.)
II	17	100	136	< 1	240
V	17	100	56	< 1	65
VII + X	18	100	120	< 1	115
VII	14	100	55	< 1	50
X	23	100	70	< 1	65

* Le plasma normal déplaquettisé est utilisé au 1/10 dans le test, ce qui correspond à 100 % d'activité.

** Les différents échantillons de vitré ont été utilisés non dilués ou dilués au 1/5, les temps obtenus étant généralement identiques. Moyenne de 15 expériences sur 15 vitrés.

Tableau V - Dosage des facteurs du complexe prothrombique dans le vitré.

FACTEURS	PLASMA	VITRE	TAMPON
	Temps (sec.)	Temps (sec.)	Temps (sec.)
VIII	13	47 *	47
IX	149	182 ** (165 - 255)	264

* Moyenne de 7 expériences - Les temps obtenus correspondent à une dilution du vitré au 1/5 et au 1/10, le plasma normal étant dilué au 1/10.

** Moyenne de 4 expériences et variations extrêmes - Les temps obtenus correspondent à une dilution du vitré au 1/10, le plasma normal étant dilué au 1/40.

Tableau VI - Dosage des facteurs antihémophiliques A et B dans le vitré.

4) ACTION SUR LES THROMBOPLASTINES PARTIELLES.

L'addition de vitré à la thromboplastine tissulaire entraîne un léger raccourcissement du temps de coagulation (Tableau VII).

REACTIFS	THROMBOPLASTINE		
	ND (sec.)	1/50 (sec.)	1/100 (sec.)
TAMPON	16	27	33
VITRE	14	21	27

Tableau VII - Action du vitré sur la thromboplastine tissulaire.

Le temps de Stypven n'est pas modifié et, en particulier, le vitré n'est pas capable de remplacer la céphaline dans le système utilisé. Par contre, on observe un raccourcissement notable du temps de céphaline en présence de vitré. Cet effet est immédiat et non augmenté par la préincubation du vitré et de la céphaline à 37° C. pendant 30 minutes (Tableau VIII).

REACTIFS	Stypven * (sec.)	Stypven Céphaline (sec.)	Céphaline (sec.)	Céphaline 30' à 37° C. (sec.)
TAMPON	36	14	110	115
VITRE	35	-	71	78

* Dilution à 1/20 de la solution stock.

Tableau VIII - Action du vitré sur les thromboplastines partielles.

5) EFFET SUR LE TEST DE GENERATION DE THROMBOPLASTINE.

L'addition du vitré à une mixture de génération de thromboplastine entraîne une accélération de la thromboplastinoformation sans augmentation réelle de la prothrombinase formée (fig. 1). Si le vitré est ajouté au substrat et non dans la mixture de génération de thromboplastine, on observe un raccourcissement des temps de coagulation seulement au début de l'incubation (fig. 2).

Lorsque l'on remplace dans la mixture un des éléments par du vitré, la génération de thromboplastine est diminuée ou nulle ainsi que le montre la figure 3).

En l'absence de sérum (A) ou de plasma adsorbé (B), il existe un raccourcissement des temps de recalcification du substrat par rapport au tampon dès le début de l'incubation et une faible génération de thromboplastine de l'ordre de 7 à 10 % du contrôle. Par contre, le vitré ne peut remplacer le phospholipide dans la génération de thromboplastine.

Fig. 1 - Action du vitré sur le test de génération de thromboplastine. Thromboplastinoformation globale en présence de vitré. La mixture d'incubation comprend : 0, 2 ml Plasma adsorbé 1/5, 0, 2 ml Sérum 1/10, 0, 2 ml Céphaline 1/50, 0, 1 ml tampon ou vitré, 0, 2 ml $CaCl_2$.

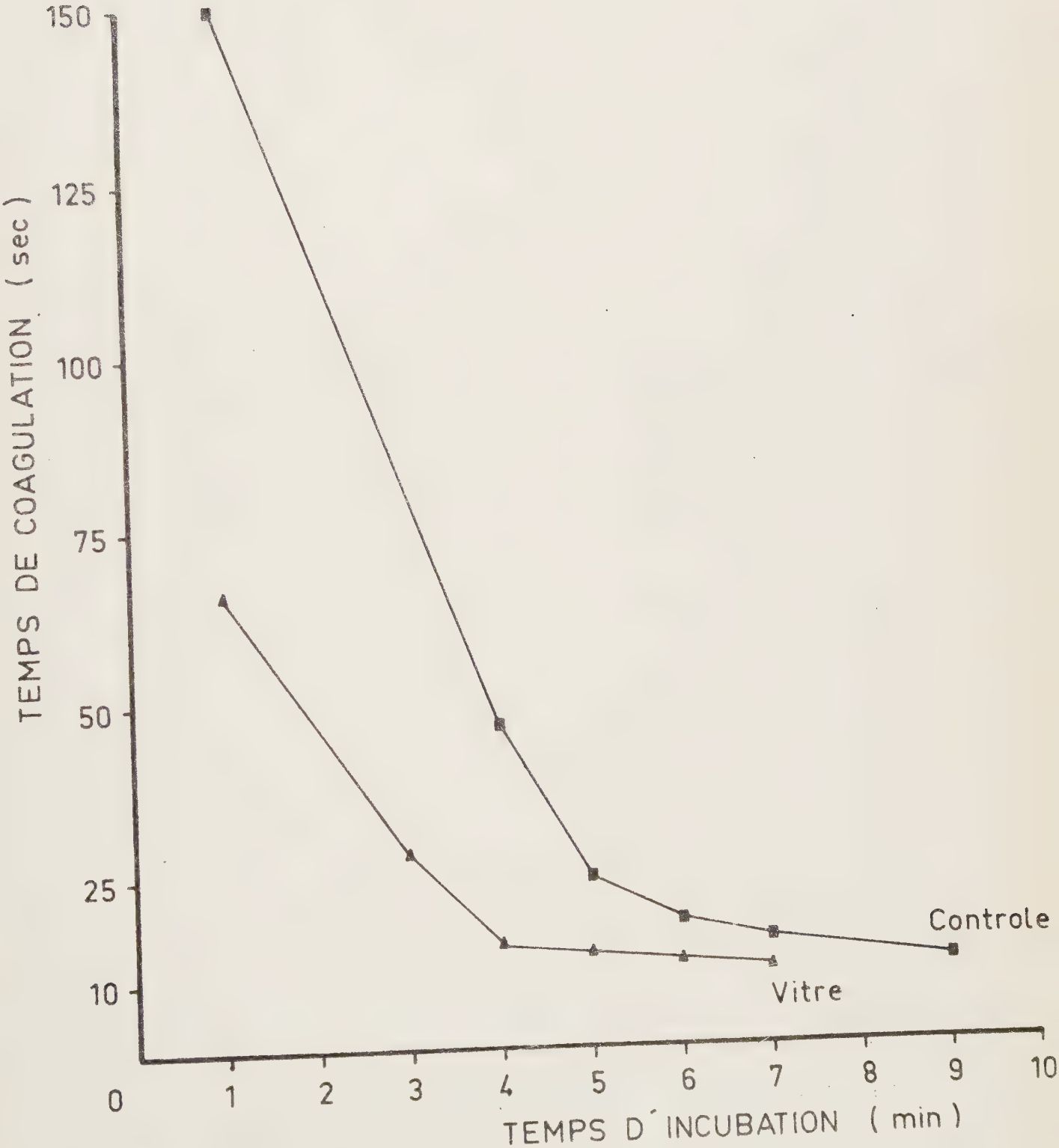

150
125
100
75
50
25
10
0
TEMPS DE COAGULATION (sec)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
TEMPS D´INCUBATION (min)
Controle
Vitre

Fig. 2 - Action du vitré sur le test de génération de thromboplastine. La prothrombinase formée dans une mixture normale est testée sur 0, 1 ml de substrat + 0, 1 ml de tampon ou 0, 1 ml de substrat + 0, 1 ml de vitré en présence de $CaCl_2$.

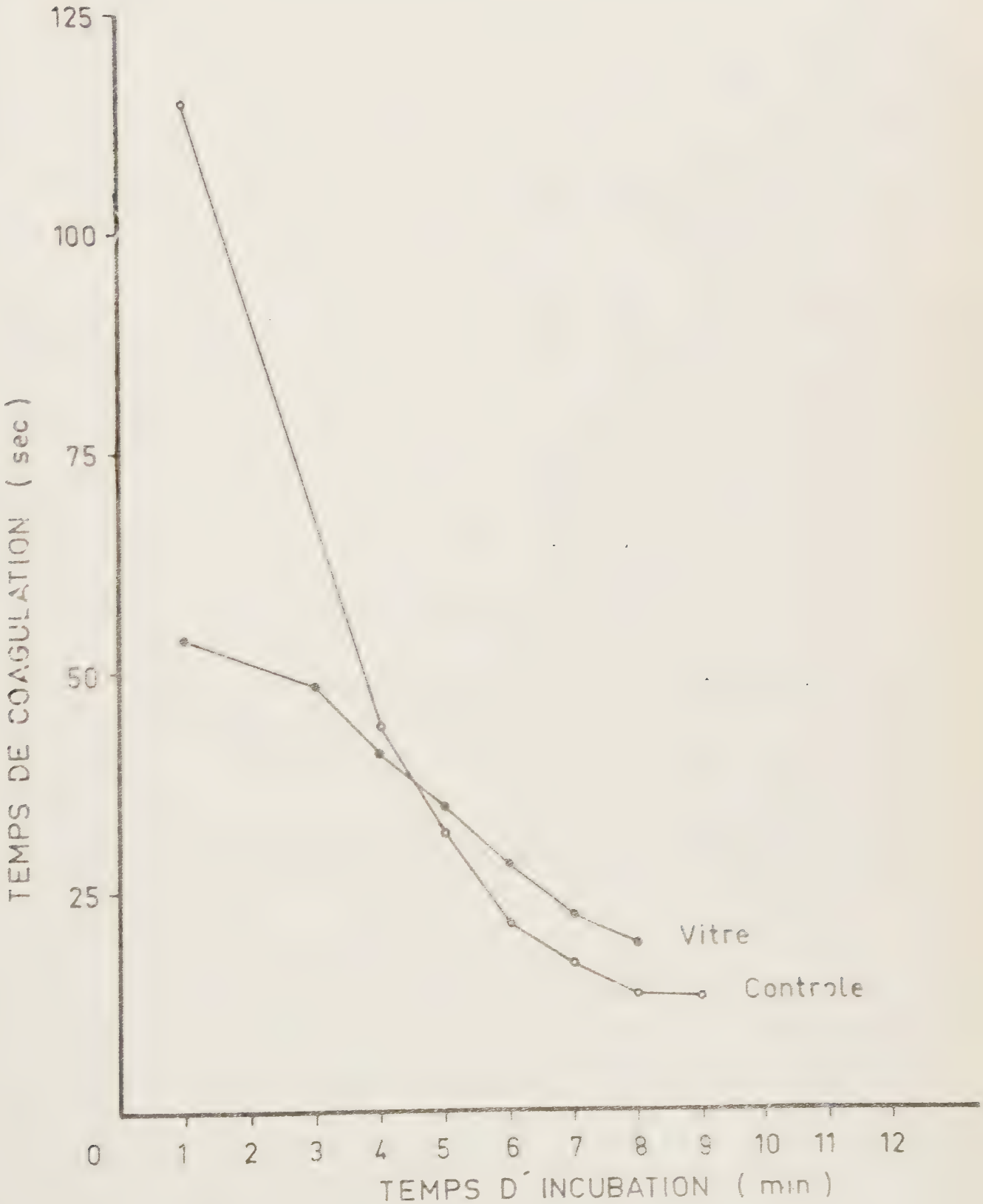

125
100
75
50
25
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
TEMPS DE COAGULATION (sec)
TEMPS D´INCUBATION (min)
Vitre
Controle

Fig. 3 - Action du vitré sur la génération de thromboplastine lorsqu'on remplace chacun des éléments de la mixture par le vitré ou du tampon.

A - Sérum

B - Plasma adsorbé

C - Céphaline.

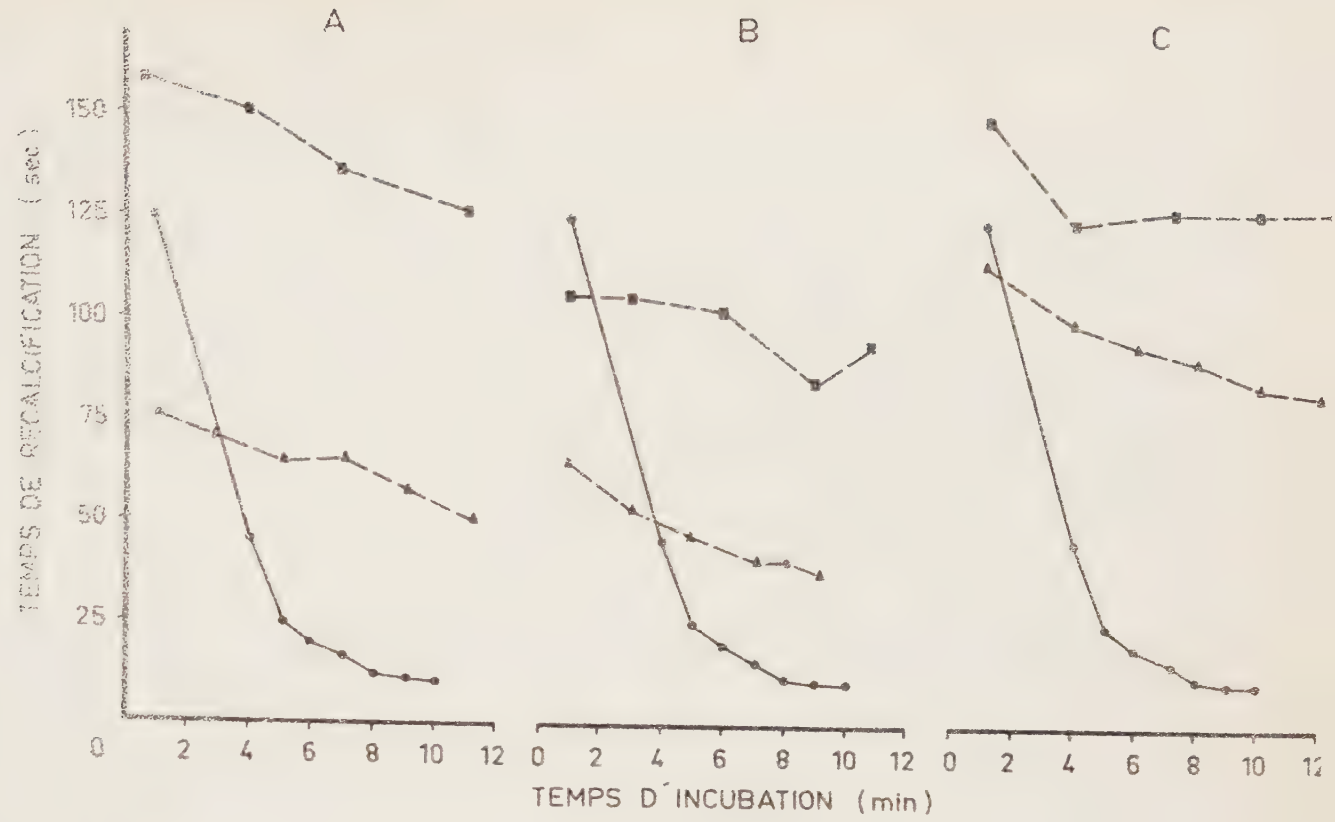
Pour chacune des mixtures ainsi formées :

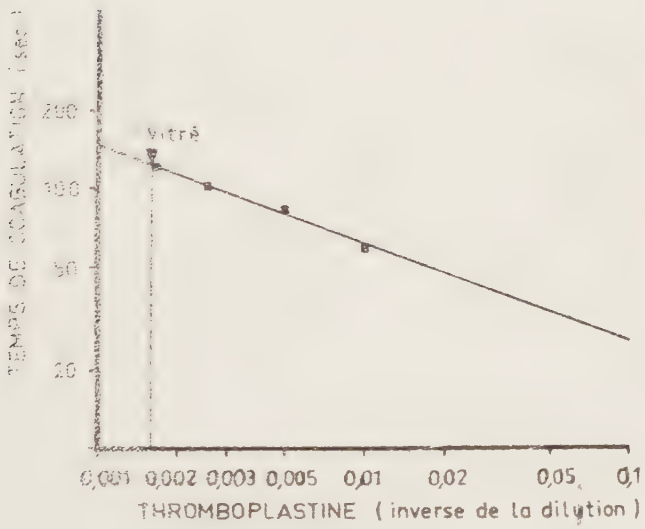
Mixture normale

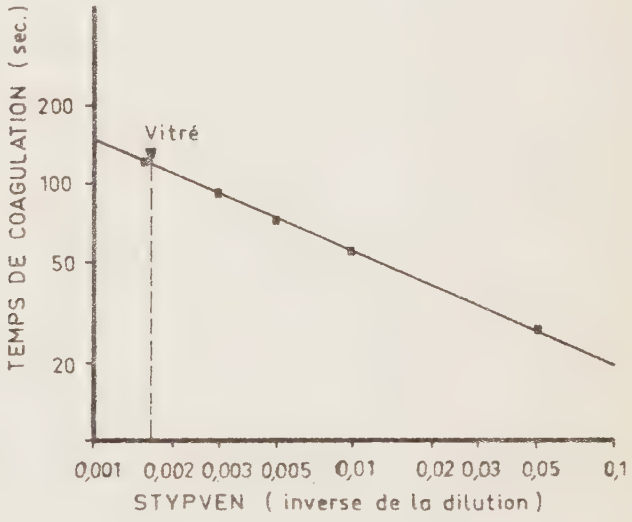
Vitré

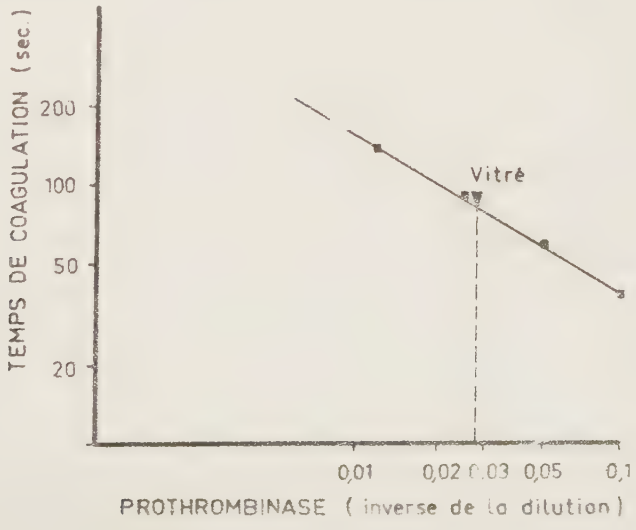
Tampon

Fig. 4 - Temps de coagulation du plasma déplaquettisé en présence de différentes dilutions de Thromboplastine, Stypven ou Prothrombinase par rapport au vitré non dilué.


A
B
C
TEMPS DE RECALCIFICATION (sec.)
150
125
100
75
50
25
0
2
4
6
8
10
12
TEMPS D'INCUBATION (min)


TEMPS DE COAGULATION (sec.)
200
100
50
20
Vitré
0,001
0,002
0,003
0,005
0,01
0,02
0,05
0,1
THROMBOPLASTINE (inverse de la dilution)


TEMPS DE COAGULATION (sec.)
200
100
50
20
Vitré
0,001
0,002
0,003
0,005
0,01
0,02
0,03
0,05
0,1
STYPVEN (inverse de la dilution)


TEMPS DE COAGULATION (sec.)
200
100
50
20
Vitré
0,01
0,02
0,03
0,05
0,1
PROTHROMBINASE (inverse de la dilution)

ETUDE DE L'ACTION THROMBOPLASTIQUE DU VITRE.

L'ensemble des éléments que nous venons de rapporter permet de conclure à l'existence d'une activité de type "thromboplastique" dans le vitré. Nous avons tenté de caractériser cette activité soit à l'égard de différents plasmas pathologiques, soit à l'égard d'une préparation de prothrombine purifiée.

1) COMPARAISON AVEC LES THROMBOPLASTINES PARTIELLES OU LA PROTHROMBINASE.

Le vitré exerce sur le plasma normal déplaquettisé une action équivalente à une dilution de 1/600ème de thromboplastine tissulaire et à une dilution de 1/600ème de la solution stock de Stypven en l'absence de céphaline. Lorsque la prothrombinase provenant d'une mixture de génération de thromboplastine normale est testée à différentes dilutions sur un plasma normal déplaquettisé, l'activité du vitré paraît en moyenne égale à une dilution à 1/40ème de la prothrombinase (fig. 4).

2) ACTION SUR LES PLASMAS PATHOLOGIQUES.

L'action du vitré sur la thromboplastinoformation endogène ou exogène a été étudiée par la correction du temps de recalcification de différents plasmas pathologiques (déficit en XII, IX, VIII, X et VII) provenant de formes graves de déficits congénitaux (contenant moins de 1 % du facteur en cause) ou de plasmas privés artificiellement d'un facteur (XI et V). Dans ces conditions, le vitré est capable de corriger le temps de recalcification d'un déficit en facteurs XII, XI, VIII, X et VII, mais non celui d'un plasma dépourvu de facteur V (Tableau IX).

MATERIEL CORRECTEUR	TEMPS DE RECALCIFICATION (sec.) *						
	XII**	XI**	IX**	VIII**	X**	VII**	V**
VITRE	195	95	145	91	190	157	340
TAMPON	>1800	615	> 1800	1400	470	281	310

* Moyenne de 3 à 15 expériences pour chaque plasma.

** Plasma présentant un déficit congénital ou artificiellement induit dans le facteur désigné.

Tableau IX - Action du vitré sur le temps de recalcification de différents plasmas pathologiques.

3) ACTION SUR LA PROTHROMBINE PURIFIEE.

L'addition du vitré à une solution de prothrombine purifiée dépourvue d'activateur entraîne la coagulation en présence de fibrinogène adsorbé par l'hydroxyde d'alumine, en un temps identique à celui donné par une solution de thromboplastine tissulaire diluée à 1/600 ou à une solution de Stypven à la même dilution, comme pour le plasma normal (Tableau X).

REACTIFS	TEMPS DE COAGULATION (sec.)	
	PLASMA	PROTHROMBINE PURIFIEE
THROMBOPLASTINE *	120	455
STYPVEN *	123	437
VITRE	121	439
VITRE (en l'absence de calcium)	>1800	>1800
TAMPON	190	> 4 heures

* Dilution à 1/600.

Tableau X - Action du vitré sur la prothrombine purifiée.

Système utilisé :
- Fibrinogène à 4°/oo ... 0,1 ml
- Prothrombine ..... 0,1 ml
- Tampon ou vitré ..... 0,1 ml
- $CaCl_2$ ..... 0,1 ml

L'activité du vitré dans les mêmes conditions expérimentales en l'absence de facteur V et de céphaline équivaut seulement à une dilution au 1/600 d'une prothrombinase formée à partir d'une mixture de thromboplastinoformation normale. Par contre, si l'on mesure l'action du vitré, d'une dilution comparative de Stypven (donnant un temps identique sur plasma normal déplaquettisé) et de prothrombinase en présence de facteur V purifié et de céphaline, il apparaît (Tableau XI) que l'action du vitré est, dans ces conditions, supérieure à celle du Stypven, et équivaut à 2 % de la thromboplastine plasmatique ou prothrombinase formée dans une mixture standard.

MIXTURE **	REACTIF A TESTER	MATERIEL AJOUTE		T.R. (sec.)
		FACTEUR V	CEPHALINE	
Fibrinogène		-	-	> 1800
adsorbé ... 0,1 ml	TAMPON	0,05	-	1115
Prothrombine				
... 0,1 ml		0,05	0,05	925
Fibrinogène		-	-	640
adsorbé ... 0,1 ml	VITRE	0,05	-	383
Prothrombine	0,1 ml			
... 0,1 ml		0,05	0,05	245
Fibrinogène		-	-	610
adsorbé .... 0,1 ml	STYPVEN*	0,05	-	443
Prothrombine	0,1 ml			
... 0,1 ml		0,05	0,05	418
	PROTHROMBINASE			
Fibrinogène	0,1 ml N.D.	-	-	16
adsorbé ... 0,1 ml	1/5	-	-	71
Prothrombine				
... 0,1 ml	1/10	-	-	110
	1/40	-	-	215

* Dilution à 1/600 - donnant un temps équivalant au vitré sur un plasma normal déplaquettisé.

** Volume final de chaque réaction 0,6 ml. Chaque réactif omis est remplacé par la quantité équivalente de tampon.

Tableau XI - Comparaison entre l'action du vitré, du Stypven et de la prothrombinase sur une solution de prothrombine purifiée en présence ou en l'absence de facteur V et de céphaline.

4) CARACTERES DE THERMOSTABILITE.

L'activité "thromboplastique" du vitré est stable à - 20° C mais disparaît rapidement au cours de la conservation à + 20° C (Tableau XII). Elle est légèrement diminuée par chauffage à 56 ° C 10' , nettement diminuée par chauffage à 60° C 30' (Tableau XIII).

MATERIEL A TESTER	TEMPS DE RECALCIFICATION (sec.) PLASMA DE DEFICIT EN FACTEUR XII
VITRE frais	261
VITRE 24 h. à - 20°	210
VITRE 48 h. à - 20°	270
VITRE 48 h. à + 20°	900
VITRE 4 jours à + 20°	> 1800
CONTROLE (tampon)	> 1800

Tableau XII - Influence du mode de conservation.

MATERIEL A TESTER	TEMPS DE PPP NORMAL	RECALCIFICATION (sec.) DEFICIT EN FACTEUR XII
VITRE frais	155	280
VITRE 56° - 3 '	175	300
VITRE 56° - 10 '	180	327
VITRE 60° - 10 '	181	420
VITRE 60° - 30 '	182	529
VITRE 100° - 3 '	181	762
CONTROLE (Tampon)	264	> 1200

Tableau XIII - Etude de la thermolabilité.

DISCUSSION -

L'action du vitré sur la coagulation a été mise en évidence par plusieurs auteurs. VANNINI et BORELLO (382) étudiant les différents composants de l'oeil chez l' animal, observent un raccourcissement du temps de recalcification du plasma humain en présence de vitré et concluent à l'existence d'une activité "thromboplastique" en l'absence d'activité thrombique. Cette activité est sédimentable par centrifugation, thermostable à 60° C pendant 15 ', inactivée progressivement à + 4 ° C. Le vitré, en outre, est dépourvu de prothrombine et de fibrinogène. La même activité thromboplastique est retrouvée dans la cornée mais non dans le cristallin ou l'humeur aqueuse. Dans un travail ultérieur, BORELLO (60) montre que le vitré humain possède les mêmes propriétés et que son action est même supérieure à celle des vitrés d'origine animale.

SKELLY et BINDER (347) notent également dans 13 vitrés humains le même effet sur le temps de recalcification. 5 vitrés, en outre, seraient capables de coaguler le plasma citraté en l'absence de calcium. PANDOLFI, COCCHERI et ASTRUP (268) confirment l'existence d'une activité thromboplastique dans le vitré humain et de porc bien qu'elle soit très inférieure à celle de la choroïde et surtout de la rétine.

Cette action thromboplastique du vitré pourrait être en rapport avec sa constitution protéique (BORELLO), avec son contenu en calcium (SKELLY et BINDER) ou à une adsorption des inhibiteurs de la coagulation, le vitré agissant comme une surface étrangère (SKELLY et BINDER). Elle fait partie selon PANDOLFI, du même système des activateurs retrouvés en quantité variable dans les différents tissus de l'organisme.

Nos résultats confirment ceux de la littérature. Le vitré apparaît dépourvu d'activité thrombique, ne permet pas la coagulation du plasma en l'absence de calcium (contrairement aux observations de SKELLY) et possède une action, dite thromboplastique, c'est-à-dire capable de raccourcir le temps de recalcification du sang total ou du plasma en tubes siliconés. Il est dépourvu de tout facteur de coagulation.

Nous avons tenté de préciser les caractères de cet effet "thromboplastique". Son action comparée à la thromboplastine tissulaire de cerveau humain est faible, ce qui est en accord avec les données de PANDOLFI, COCCHERI et ASTRUP. Elle est encore faible par rapport au venin de vipère RUSSEL (Stypven) mais son interférence avec la coagulation paraît différente. En effet, le vitré entraîne une correction partielle du déficit en facteur X, à l'inverse du Stypven. Il ne corrige pas le déficit en facteur V. En outre, en présence de facteur V et de céphaline, l'action du vitré sur une prothrombine purifiée est supérieure à celle d'une dilution équivalente de Stypven (en l'absence de facteur X). Dans la conception actuelle de la thromboplastinoformation "en cascade" proposée par MACFARLANE (217) on pourrait admettre que le vitré exerce une action analogue à celle du facteur X activé ou de la thrombokinase de MILSTONE (235).

C H A P I T R E III

FIBRINOLYSE et VITRE

Dans le précédent chapitre nous avons étudié les rapports entre le vitré et la coagulation et nous avons ainsi pu mettre en évidence dans le vitré une "activité thromboplastique". Il nous a paru important de préciser les rapports entre vitré et système fibrinolytique. Certains auteurs (268-233) ont montré, en effet, que le vitré était dépourvu d'activateur tissulaire, contrairement à la choroïde et la rétine mais qu'il contenait une substance du type proactivateur (196-61) susceptible d'être activée par la Streptokinase.

MATERIEL ET METHODES -

MATERIEL.

Le vitré est prélevé entre la 1ère et la 6ème heure après le décès du sujet dans les mêmes conditions que précédemment. En outre, quelques échantillons de vitré ont pu être obtenus sur des globes oculaires immédiatement après énucléation. Dans ce cas, l'activité du vitré a été étudiée comparativement au plasma du malade.

Le sang est prélevé sur citrate de sodium à 3, 8 % (1 partie pour 9 parties de sang). Le plasma pauvre en plaquettes est recueilli après centrifugation à 3600 g. pendant 20 minutes.

METHODES.

- L'activité fibrinolytique globale du vitré frais a été appréciée sur plaques de fibrine non chauffées (9) et sur plaques chauffées (209) ; les résultats ont été exprimés en mm^2, produit des deux diamètres perpendiculaires de la zone lysée. Tous les résultats obtenus sont la moyenne de 4 expériences.

-L'action de la Streptokinase, de l'Urokinase ou de la plasmine, a été appréciée sur plaques de fibrine après incubation préalable de différents échantillons de vitré, frais ou congelé, avec du tampon phosphate ou avec les différents réactifs, 10 minutes à 22° C, à parties égales.

-Le dosage du proactivateur a été effectué selon la méthode de Vairel (374) par comparaison avec un plasma standard (mélange de 6 plasmas témoins) ou avec le plasma du donneur quand il s'agissait de vitré provenant d'yeux énucléés.

-Lyse des euglobulines préparées à partir du plasma selon la méthode de Milstone (234).

-L'activité thrombolytique in vitro a été appréciée en présence de vitré selon la méthode de Vairel (375).:

Dans un tube de 10 mm de diamètre et 15 cm de hauteur, évasé à son extrémité supérieure et obturé à son extrémité inférieure par un papier filtré fixé par une colle dépourvue de substance protidique (colle au néoprène), on place un caillot standard constitué soit de sang total, soit d'un mélange à parties

égales de sang natif et de vitré additionné dans les deux cas de O, O5 ml d'une solution de fibrinogène humain radio-iodé ($\overset{\circ}{I}$. 125). Un petit cylindre de verre de 1O mm de diamètre et de 15 mm de hauteur, obturé à l'extrémité inférieure par un papier filtre et contenant O, 8 ml de vitré ou une quantité équivalente de tampon, est collé à la partie inférieure du premier tube. L'ensemble du système est plongé dans un tube à essai contenant la solution à étudier (Urokinase ou sérum physiologique). Dans ces conditions, l'activateur passe d'abord à travers le vitré puis vient au contact du caillot standard. Le niveau de la solution d'Urokinase est maintenu constant par addition régulière de solution fraîche au cours de l'expérience. La lyse est appréciée par la mesure de la radioactivité du surnageant prélevé à intervalles réguliers, toutes les heures pendant 5 heures. Elle est exprimée par le nombre de coups comptés par seconde.

REACTIFS.

- Tampon phosphate O, O5 M. pH 7, 8
- Streptokinase (SK) KABI - Solution de 5O à 25O u/ml en tampon phosphate. La Streptokinase n'entraîne pas de lyse sur les plaques standard dans nos conditions expérimentales.
- Urokinase (UK) LEO. Pharmaceutical Company, Copenhagen. Solution à 1 u/ml en tampon phosphate.
- Plasmine humaine (American Red Cross) contenant 16 unités caséine/ml (Remmert et Cohen). Solution à 1/1O en tampon phosphate.
- Fibrinogène bovin (POVIET). Solution à 6 $\overset{\circ}{/}_{\circ\circ}$ en tampon phosphate.
- Acide epsilon amino-caproïque (CHOAY)

- Fibrinogène humain radio-iodé ($\mathring{I}$. 125) dont l'activité est égale à 25 microcuries/ml. Préparé par le C.N.T.S.
- Solution de thrombine à 50 u NIH/ml.

RESULTATS -

1) ACTIVITE LYTIQUE GLOBALE.

Dans 8 cas, le vitré frais détermine sur plaques standard une lyse de diamètre moyen de 29 mm^2, (écarts extrêmes 11-43 mm^2), c'est-à-dire voisine de la normale. Dans nos conditions expérimentales, la lyse des euglobulines normales varie, en effet, de 20 à 40 mm^2. La dilution du vitré au 1/2 fait disparaître toute activité lytique. Elle est constamment absente, par ailleurs, sur plaques chauffées. Le vitré paraît donc dépourvu d'activité de type lytique propre.

L'addition du vitré à des euglobulines de plasma normal ne modifie pas le temps de lyse en tubes et augmente très légèrement la lyse des euglobulines sur plaques standard mais dans les limites de la normale (Tableau I).

TEMPS DE LYSE DES EUGLOBULINES (min.)		LYSE SUR PLAQUES STANDARD (mm^2)		
Euglobulines + Tampon	Euglobulines + Vitré	Vitré + Tampon	Euglobulines + Tampon	Euglobulines + Vitré
250 *	235 *	0**	16**	41**

* Moyenne de 6 expériences.
** Moyenne de 8 expériences.

Tableau I - Activité lytique globale du vitré - en présence d'euglobulines.

2) ACTION DE LA STREPTOKINASE.

L'incubation préalable du vitré avec la streptokinase fait apparaître une activité lytique importante et constante sur plaques de fibrine standard (fig. 1) mais non sur plaques de fibrine chauffées. Cette activité est donc du type "activateur". Elle est indépendante de la quantité de Streptokinase utilisée (de 50 à 250 u/ml.). Elle témoigne de la présence dans le vitré d'une substance analogue au proactivateur plasmatique.

Cette activité de type proactivateur a été mesurée dans le vitré par rapport à un plasma standard ou au plasma du sujet donneur. Elle varie entre 0, 50 et 3, 3 % (Tableau II) d'un pool de plasmas et chez 2 sujets elle est égale à 0, 8 et 3, 3 % du plasma du sujet donneur.

	Pool de plasma normal		Plasma I	Plasma II
	Moyenne	Variations extrêmes		
VITRE	1, 30	0, 50 - 3, 30	0, 80	3, 30

Tableau II - Taux de proactivateur (%) présent dans le vitré humain par rapport au plasma normal.

3) ACTION DE L'UROKINASE.

L'incubation préalable du vitré avec l'urokinase augmente l'activité lytique de cette dernière (fig. 2) sur plaques de fibrine standard.

Fig. I - Action de la Streptokinase sur le vitré.

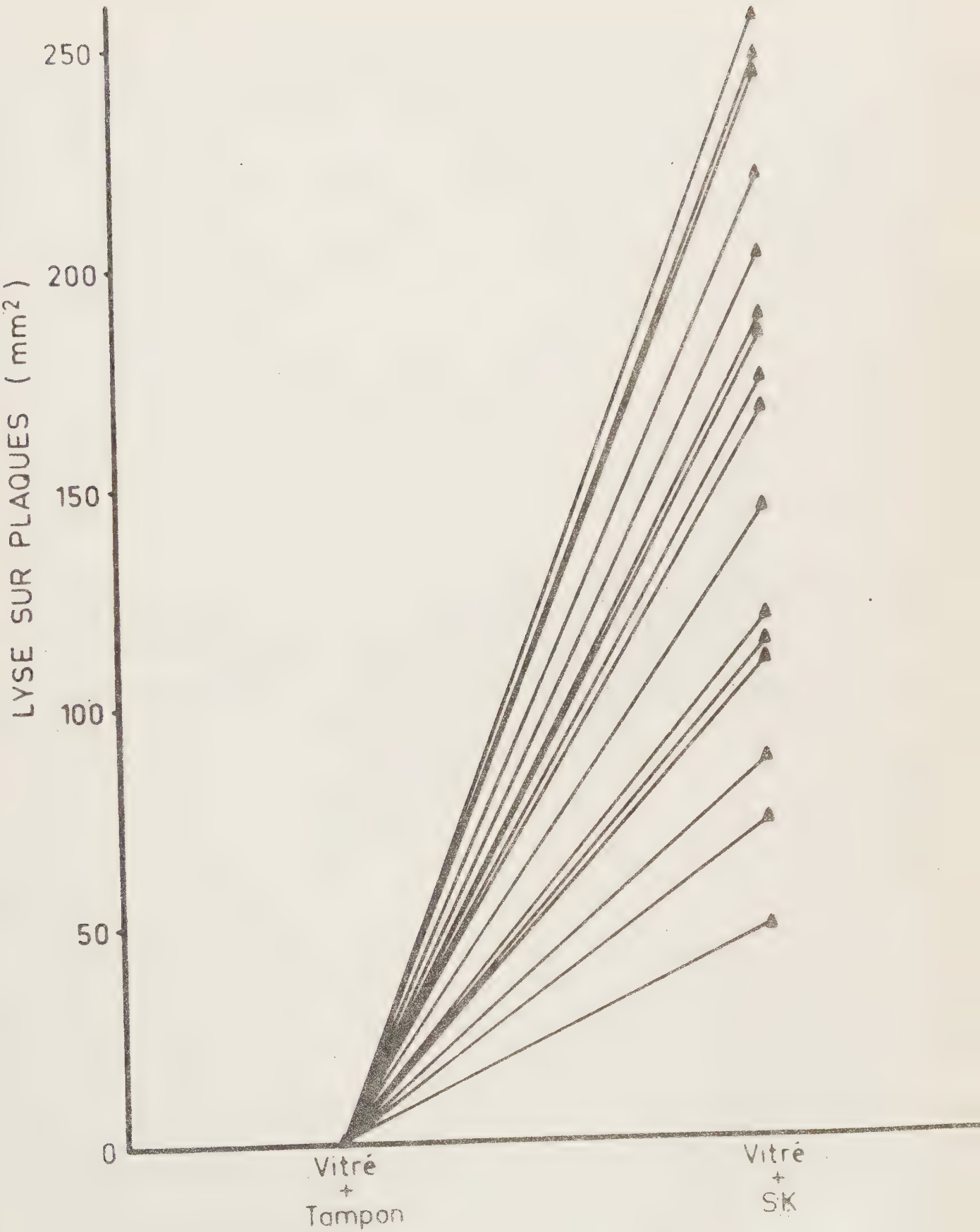
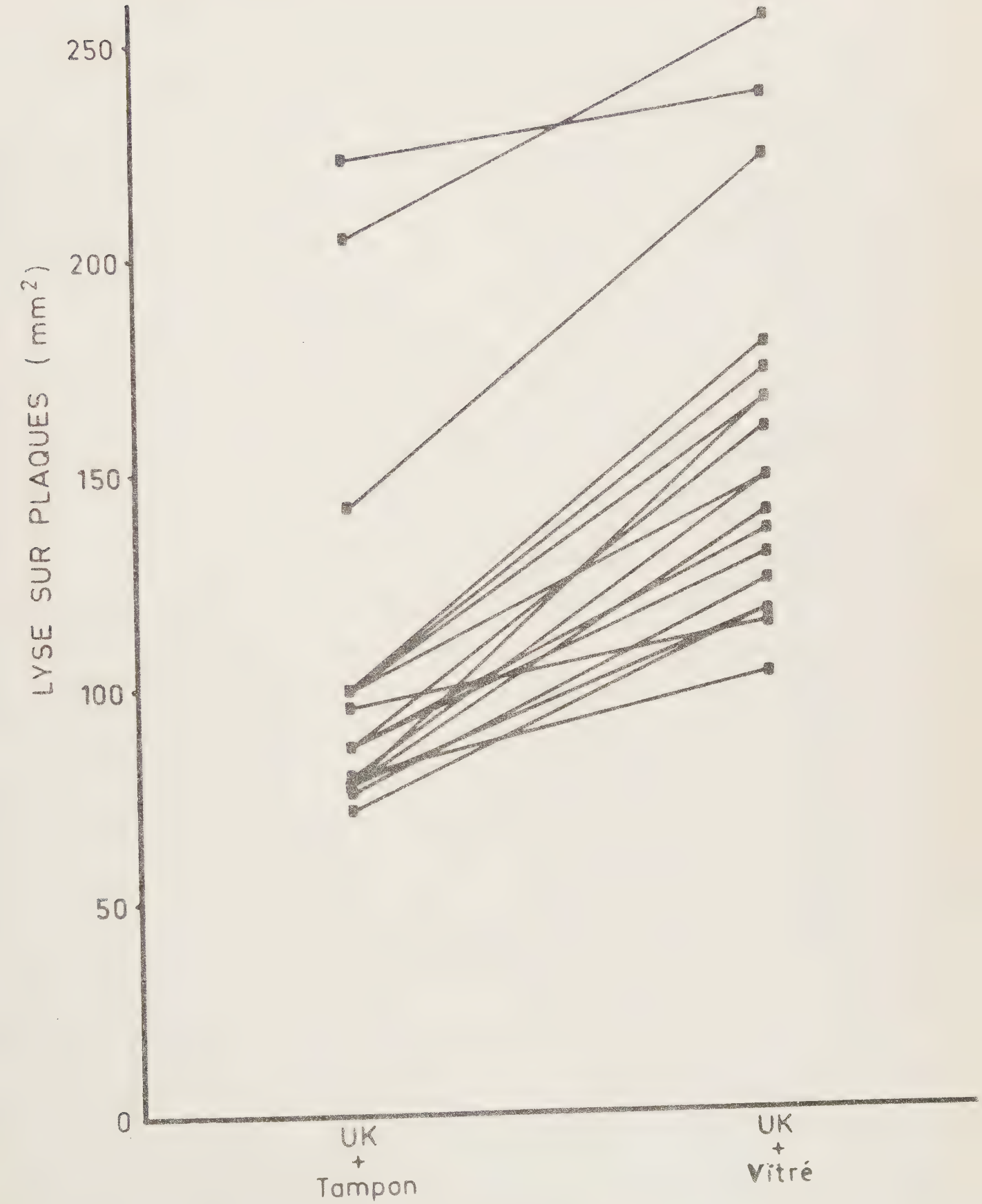

250
200
150
100
50
0
LYSE SUR PLAQUES (mm²)
Vitré + Tampon
Vitré + SK

Fig. 2 - Action de l'Urokinase sur le vitré. Dans les conditions expérimentales, aucune lyse n'apparaît sur les plaques standard en présence d'un mélange à parties égales de vitré et de tampon.


250
200
150
100
50
0
LYSE SUR PLAQUES (mm2)
UK
+
Tampon
UK
+
Vitré

4) ACTION DE LA PLASMINE.

L'incubation préalable du vitré avec la plasmine n'inhibe pas l'activité lytique de cette dernière sur plaques de fibrine chauffées (fig. 3). La lyse en présence de vitré est, même dans un certain nombre de cas, supérieure à la lyse en présence de tampon.

THROMBOLYSE IN VITRO -

L'action de l'Urokinase sur la thrombolyse in vitro a été appréciée dans différents systèmes. Les résultats sont illustrés par les figures 4,5 et 6.

En l'absence d'Urokinase, le vitré n'entraîne pas de lyse du caillot standard (fig. 4 et 5). En l'absence de vitré le caillot de sang total subit une thrombolyse modérée par l'Urokinase, maxima à la 1ère heure puis progressivement décroissante (fig. 4 et 5 partie supérieure). En présence du vitré la thrombolyse du caillot est légèrement plus importante avec un maximum à la 2ème heure. Les résultats obtenus lorsque le vitré est présent à la fois dans le caillot et dans le cylindre sous-jacent (fig. 4) diffèrent peu de ceux obtenus lorsque le vitré est ajouté seulement au caillot standard (fig. 5). L'activité thrombolytique paraît, par contre, proportionnelle à la concentration en Urokinase de la solution entre 500 et 1000 u/ml (fig. 6).

Fig. 3 - Action de la plasmine sur le vitré. Dans les conditions expérimentales, le vitré n'a pas d'activité lytique sur plaques chauffées.

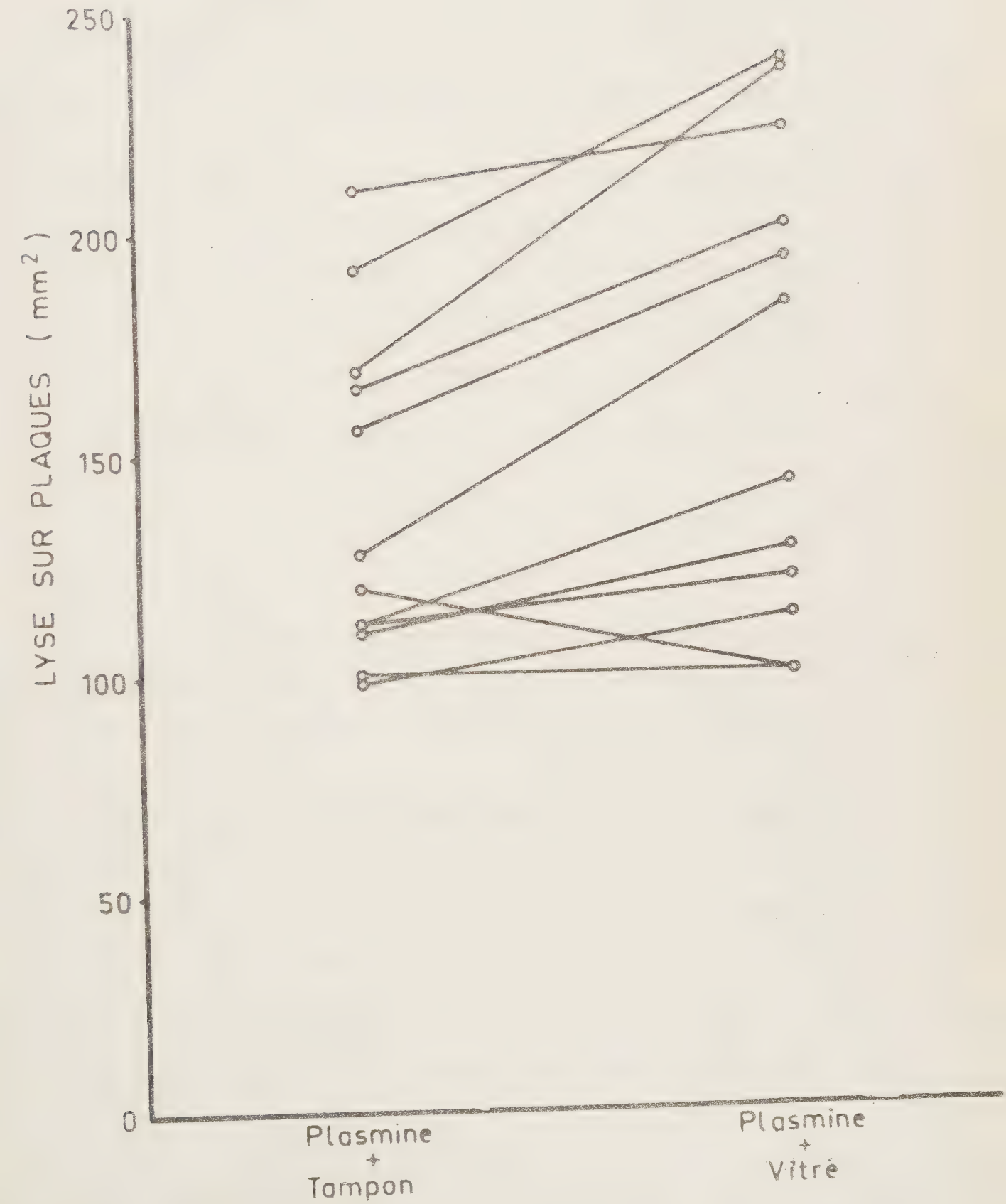

250
200
150
100
50
0
LYSE SUR PLAQUES (mm²)
Plasmine + Tampon
Plasmine + Vitré

Fig. 4 - Etude de la thrombolyse in vitro d'un caillot standard.

La partie supérieure de la figure représente la lyse d'un caillot de sang total par l'urokinase (solution à 1000 u/ml) en l'absence de vitré.

La partie inférieure de la figure représente les variations extrêmes et la moyenne (⟷) des résultats obtenus par la thrombolyse d'un caillot formé à parties égales de sang et de vitré lorsque le cylindre inférieur contient du vitré.

. : caillot de sang + vitré en présence d'urokinase.

▲ : caillot de sang + vitré en présence de sérum physiologique.

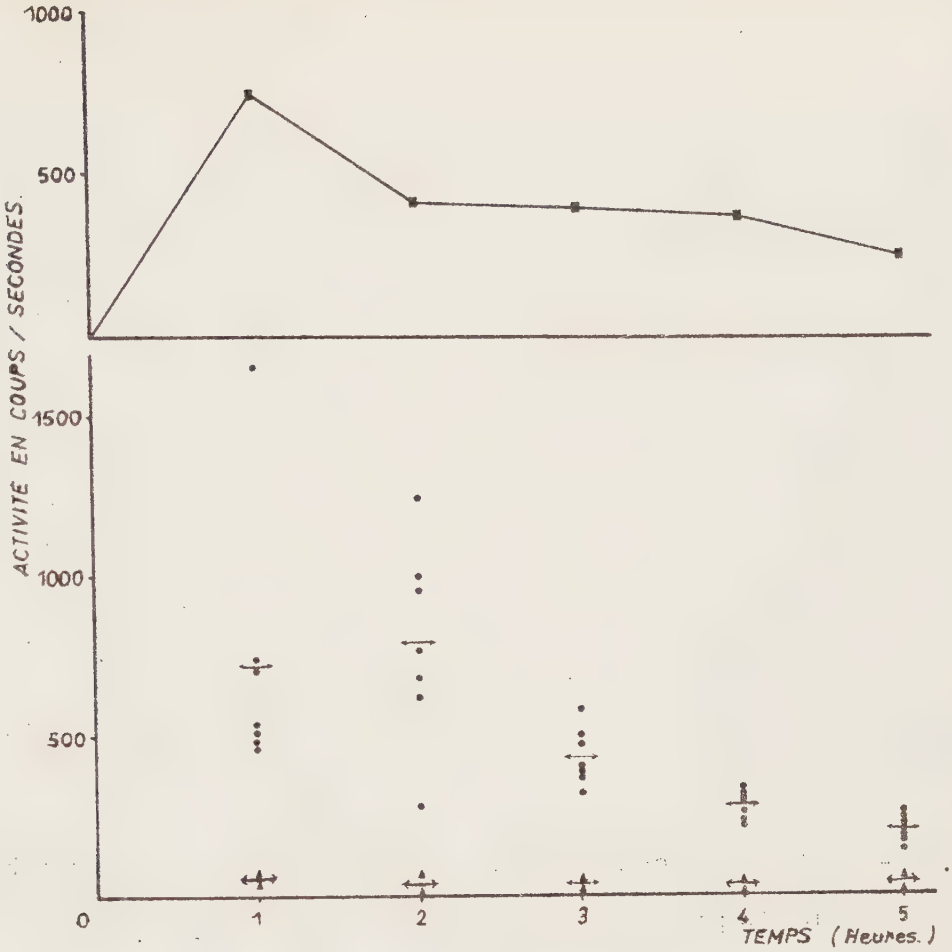
Fig. 5 - Etude de la thrombolyse in vitro d'un caillot standard.

La partie supérieure de la figure représente la lyse d'un caillot de sang total par l'Urokinase (Solution à 1000 u/ml) en l'absence de vitré.

La partie inférieure de la figure représente les variations extrêmes et la moyenne (⟷) des résultats obtenus pour la thrombolyse d'un caillot formé à parties égales de sang et de vitré, lorsque le cylindre inférieur contient seulement du tampon.

. : caillot de sang + vitré en présence d'urokinase.

▲ : caillot de sang + vitré en présence de sérum physiologique.


1000
500
ACTIVITE EN COUPS / SECONDES
1500
1000
500
0
1
2
3
4
5
TEMPS (Heures.)

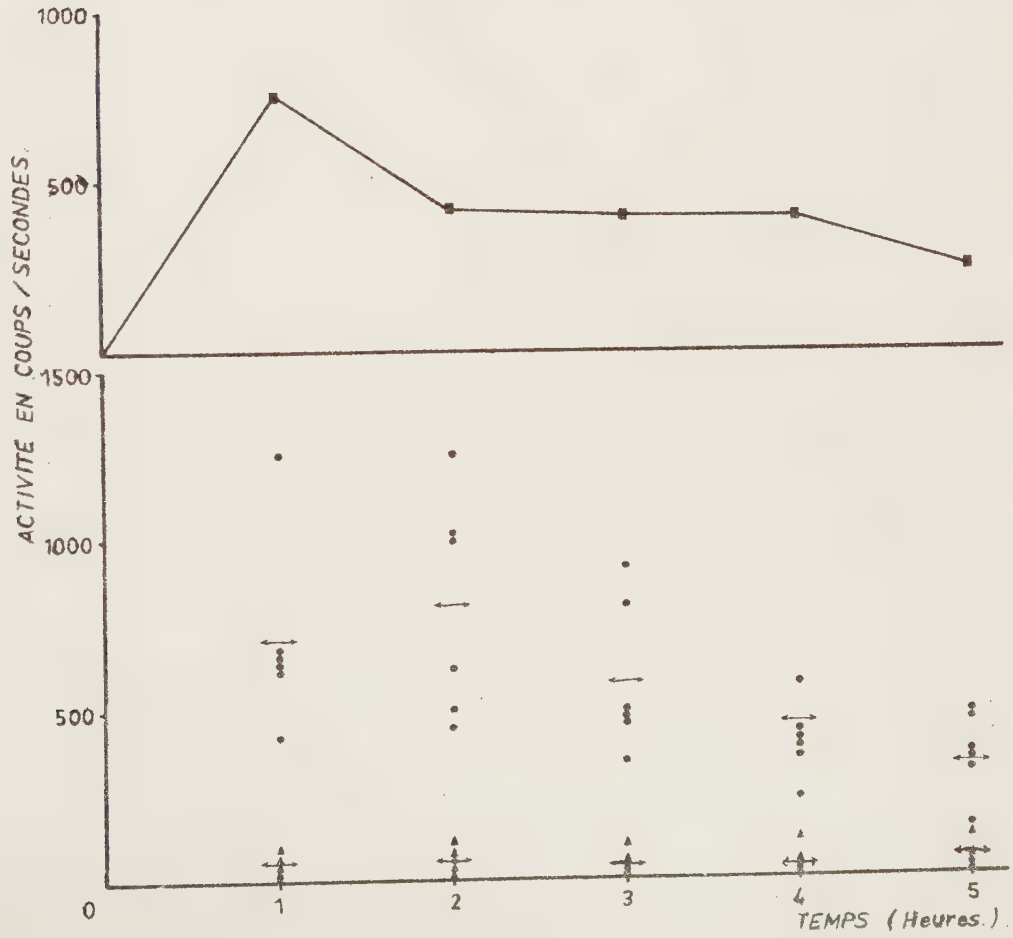
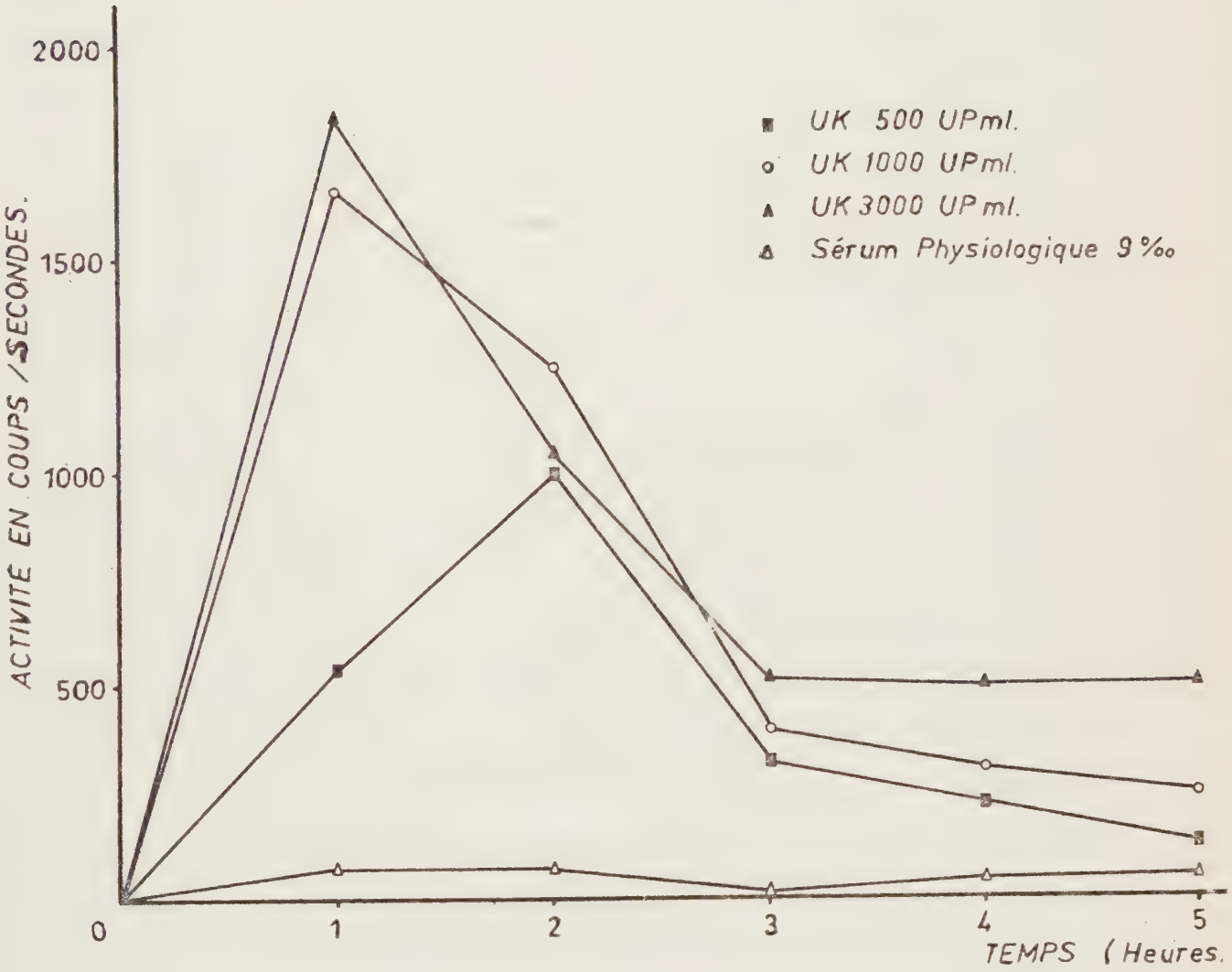

1000
500
ACTIVITE EN COUPS / SECONDES
1500
1000
500
0
1
2
3
4
5
TEMPS (Heures.)

Fig. 6 - Rôle de la concentration en urokinase sur la thrombolyse d'un caillot standard, en présence de vitré.


2000
1500
1000
500
0
1
2
3
4
5
ACTIVITE EN COUPS / SECONDES.
TEMPS (Heures.
UK 500 UP ml.
UK 1000 UP ml.
UK 3000 UP ml.
Sérum Physiologique 9 ‰

DISCUSSION et CONCLUSIONS -

L'étude du système fibrinolytique du vitré confirme les travaux des différents auteurs (61 - 196 - 233 - 268). Le vitré apparaît dépourvu d'activité lytique directe de type activateur comme l'avaient montré PANDOLFI (268) et BORELLO (61). Ce fait est confirmé par l'absence de thrombolyse in vitro après addition de vitré à un caillot standard de sang total. Par contre, il contient une substance analogue au proactivateur plasmatique, susceptible d'être activée par la Streptokinase. La concentration est faible, de l'ordre de 0, 50 à 3 % du plasma normal.

Le vitré serait dépourvu d'activité inhibitrice à l'égard de l'Urokinase ou de la plasmine. En présence de ces deux facteurs, il existe une augmentation modérée de l'activité lytique propre de l'urokinase et de la plasmine sur plaques, peut-être en rapport avec une activation de la substance analogue au proactivateur. Ces résultats sont confirmés par la thrombolyse in vitro d'un caillot standard en présence de vitré et d'urokinase, agent déjà utilisé pour la thrombolyse in vivo dans le traitement des hyphémas. Des résultats préliminaires permettent cependant de penser que l'action de la Streptokinase serait supérieure à celle de l'urokinase in vitro.

C H A P I T R E IV

ETUDE ISOTOPIQUE de la RESORPTION

- = - = - = - = - = - = -

Le caillot intravitréen composé d'hématies enserrées dans un réseau rétracté de fibrine se dégrade peu à peu. Pour analyser cette évolution, il a semblé intéressant d'étudier séparément la disparition de la fibrine, des cellules et la transformation de l'hémoglobine. Les isotopes radioactifs suivants : I. 125, Cr 51, Fe 59, ont été utilisés pour marquer séparément ces éléments et les suivre au cours de leur dégradation. On a utilisé l'Iode 125 comme marqueur du fibrinogène, le radio-chrome comme traceur des cellules et le fer 59 comme marqueur de l'hème.

MATERIEL -

- Fibrinogène radio-iodé (I. 125) préparé par le C.N.T.S.

  2 ml de solution = 50 microcuries. Conservé à - 20° C en milieu salin

- Fibrinogène (fraction 1 de Cohn) préparé par le C.N.T.S.
  2 g dans 250 ml.

- Iode 131 sous forme d'iodure de sodium.
  1 ml = 1 millicurie.

- Fer 59 préparé par le Département des Radio-Eléments au C.E.A.

- Chrome 51 préparé par le Département des Radio-Eléments au C.E.A.

- Thrombine Roche - 54 NIH au mg.
- Chlorure de calcium à 3, 8 %
- Citrate de sodium 0, 04 g/ml.
- Héparine à 5000 U.I./ml.
- Desferioxamine (Desferal, flacon de 500 mg).
- Mebubarbital sodique Abbot à 50 mg/ml.
- Lapins pesant de 2 à 2, 500 kg.

METHODES -

1) FIBRINOGENE.

La solution de fibrinogène radio-iodé titrant 25 microcuries au ml est diluée au 1/ ème dans la solution de fibrinogène humain pour réaliser une solution titrant 5 microcuries au ml. On y ajoute 0, 20 ml d' Iodure de sodium 131 réalisant pour ce dernier une dilution au 1/50ème titrant alors 20 microcuries au ml.

La solution de thrombine contient 1 mg de poudre de thrombine par ml de sérum physiologique c'est-à-dire 54 NIH/ml. Cette dernière est diluée au 1/10ème dans une solution de chlorure de calcium. Le temps de coagulation du fibrinogène additionné de thrombine calcique à raison de 1 partie pour 4 de fibrinogène est de 12 secondes à 37 ° C.

Après anesthésie générale par injection de 0, 30 g par Kg de poids de Mebubarbital dans la veine marginale de l'oreille, 12 lapins sont préparés par dissection de la conjonctive dans le quadrant supéro-temporal pour mettre la sclère à nu. Une ponction de la chambre antérieure évacue l'humeur aqueuse et permet

d'éviter toute hypertension après injection du matériel intravitréen. 0, 20 ml de la solution de fibrinogène sont alors injectés à l'aide d'une aiguille 4/5 introduite à 12 mm du limbe dans le quadrant supéro-externe, puis, par la même aiguille laissée en place, sont ajoutés 0, 05 ml de la solution de thrombine calcique. La cautérisation du point d'injection par la chaleur termine l'intervention.

2) SANG TOTAL, CHROME 51.

Sur 4 ml d'une solution de citrate on recueille dans un tube siliconé 36 ml de sang par ponction de l'artère centrale de l'oreille du lapin donneur. Cet échantillon est centrifugé à 15 00 g pendant 10 minutes. Le plasma surnageant est recueilli et conservé à + 4° C. Le culot de centrifugation est mélangé à la solution de chrome 51 (chromate de sodium d'activité spécifique supérieure à 10 microcuries par microgramme ; activité utilisée environ 500 microcuries) et placé au bain-marie à 37° C pendant 60 minutes ; puis le culot globulaire est lavé à l'aide de sérum physiologique et centrifugé à 1500 g trois fois. Le sang est enfin reconstitué par mélange des globules marqués avec le plasma citraté.

Après préparation de 25 lapins selon la méthode précédente, on injecte à l'aide d'une aiguille 4/5 à 12 mm du limbe, 0, 20 ml de sang reconstitué ; puis, par la même aiguille, 0, 05 ml d'une solution de thrombine calcique. Le point d'injection est cautérisé par la chaleur. Le temps de coagulation d'un échantillon de sang additionné de 1/5ème de son volume de thrombine calcique est de 168 secondes à 37° C en l'absence de vitré.

3) HEMOGLOBINE, CHROME 51.

Le sang est recueilli sur héparine en tube siliconé par ponction de l'artère centrale de l'oreille du lapin donneur. Le marquage est semblable au précédent puis les cellules lavées sont lysées par choc osmotique : adjonction à la suspension cellulaire d'une quantité égale d'eau distillée et de 5 gouttes de collyre au chloramphénicol. Après agitation pendant 10 minutes, puis centrifugation pendant 20 minutes à 3600 g, la solution d'hémoglobine surnageante correspond à une concentration de 60 % (dosage par spectrophotométrie). 26 lapins sont alors préparés selon la méthode déjà décrite et reçoivent une injection intra-vitréenne de 0, 25 ml de la solution d'hémoglobine marquée par le radio-chrome.

4) SANG TOTAL, FER 59 -

Le lapin donneur est préparé par deux injections de 150 microcuries de chlorure ferrique de haute activité spécifique (C.E.A. SACLAY) chacune, effectuées dans la veine marginale de l'oreille à 10 jours d'intervalle. Les animaux d'expérience (31 lapins), préparés selon la même méthode, reçoivent une injection intra-vitréenne de 0, 25 ml de sang total prélevé extemporanément par ponction, soit d'une veine, soit d'une artère du lapin donneur ; (en raison du nombre d'injections pratiquées plusieurs vaisseaux doivent être utilisés). Ce sang contient 0, 32 g de fer pour 97 ml (129).

5) HEMOGLOBINE, FER 59.

Le lapin donneur est préparé selon la même méthode. Le sang est prélevé par ponction de l'artère centrale de l'oreille et recueilli sur héparine. L'échantillon est centrifugé 10 minutes à 1500 g., le plasma surnageant rejeté, le culot lavé au sérum physiologique et centrifugé 3 fois 5 minutes à

1.500 g . Les globules sont lysés par choc osmotique en ajoutant à la suspension cellulaire une quantité égale d'eau distillée additionnée de 5 gouttes de collyre au Chloramphénicol. Le mélange est agité 10 minutes et centrifugé 20 minutes à 3600 g. La solution d'hémoglobine surnageante ainsi obtenue correspond à une concentration de 60 % et contient 0, 33 g de fer pour 100 ml (129). 33 lapins reçoivent alors une injection intravitréenne de 0, 25 ml de cette solution dans des conditions identiques à celles précédemment décrites.

6) ACTION DE LA DESFERIOXAMINE.

Deux lots de 5 lapins ont reçu, dans les mêmes conditions 0, 25 ml d'une solution d'hémoglobine à 60 % marquée par le fer 59. Les animaux du premier lot reçoivent une injection intramusculaire quotidienne de 50 mg par kg de poids de Desferioxamine pendant 45 jours, ceux du deuxième lot 1 ml de sérum physiologique pendant le même temps.

COMPTAGE.

Après sacrifice des animaux par embolie gazeuse les yeux sont conservés au congélateur à - 20° C. A la fin de l'expérimentation tous les yeux sont décongelés au même moment. Chaque oeil est disséqué et réparti en 3 tubes. Le premier reçoit le vitré, le second l'iris en suspension dans du sérum physiologique, le troisième ce qui reste de l'oeil et le liquide de rinçage de la cupule dans laquelle la dissection avait été effectuée. Tous les tubes sont comptés le même jour avec ceux contenant les solutions témoins d'injection. Chaque échantillon est compté un temps suffisant dans un scintillateur à cristal creux d'iodure de sodium activé au thallium de sorte que l'erreur statistique de comptage soit toujours inférieure à 5 %. Dans les expériences

utillisant un double marquage simultané, les deux isotopes sont discriminés et comptés séparément sur leur pic propre d'émission gamma. L'activité des échantillons est exprimée en pourcentage de l'activité mesurée dans les échantillons témoins d'injection.

RESULTATS -

1) LYSE SPONTANEE DE LA FIBRINE DANS LE VITRE.

Le mélange, à la fibrine I. 125, d'une petite quantité d'iodure de sodium I. 131 libre a pour but de vérifier la rapidité d'évacuation de l'iode libre ou libéré et de s'assurer qu'il n'existe aucune rétention d'iodure après lyse de la fibrine. Dès le premier contrôle, 2 jours après l'injection, l'I. 131 a disparu (4 yeux). La même constatation a été faite lors des contrôles suivants. Cela nous permet d'affirmer qu'après lyse de la fibrine, l'iodure 125 est éliminé en totalité, en quelques heures.

La courbe de disparition de la radioactivité I. 125 amenée avec la fibrine traduit donc fidèlement la lyse de la fibrine. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau I et figurés sur la courbe n° 1 ; il existe dans le vitré une lyse spontanée de la fibrine qui disparaît presque totalement en 20 jours.

Il est possible d'objecter que, dans cette expérience, où le fibrinogène humain est mis au contact des vitrés de lapins, ce dernier pourrait exercer une action particulière sur un produit d'origine humaine. Pour étudier cette incidence, l'activité lytique in vitro du vitré humain et celle du vitré de lapin ont été mesurées sur plaques d'Astrup (9) préparées avec du fibrinogène humain

à 5 °/₀₀ et du fibrinogène bovin à 5 °/₀₀ . Sur plaque de fibrine humaine non chauffée, le vitré humain entraîne une lyse très partielle de 20 mm^2 et le vitré de lapin une lyse très partielle de 32 mm^2, c'est-à-dire identique au contrôle comme nous l'avons vu au chapitre précédent. Sur plaque de fibrine bovine chauffée il n'est pas constaté d'action lytique.

Date du contrôle	Nombre de mesures	Moyenne des pourcentages retrouvés	Erreur type de la moyenne	Intervalle de confiance de la moyenne *
2e jour	4	56,05	6,42	40,97 - 71,13
4e jour	4	42,55	5,13	30,50 - 54,60
7e jour	4	32,02	1,66	28,12 - 35,92
11e jour	4	23,70	2,57	17,67 - 29,73
16e jour	4	10,10	1,99	5,73 - 14,77
20e jour	4	3,37	0,55	2,08 - 4,66

* P. = 0,05

TABLEAU I - Dégradation de la Fibrine Radio-iodée (I.125)

Fig. I - Dégradation de la fibrine radio iodée (I, 125)

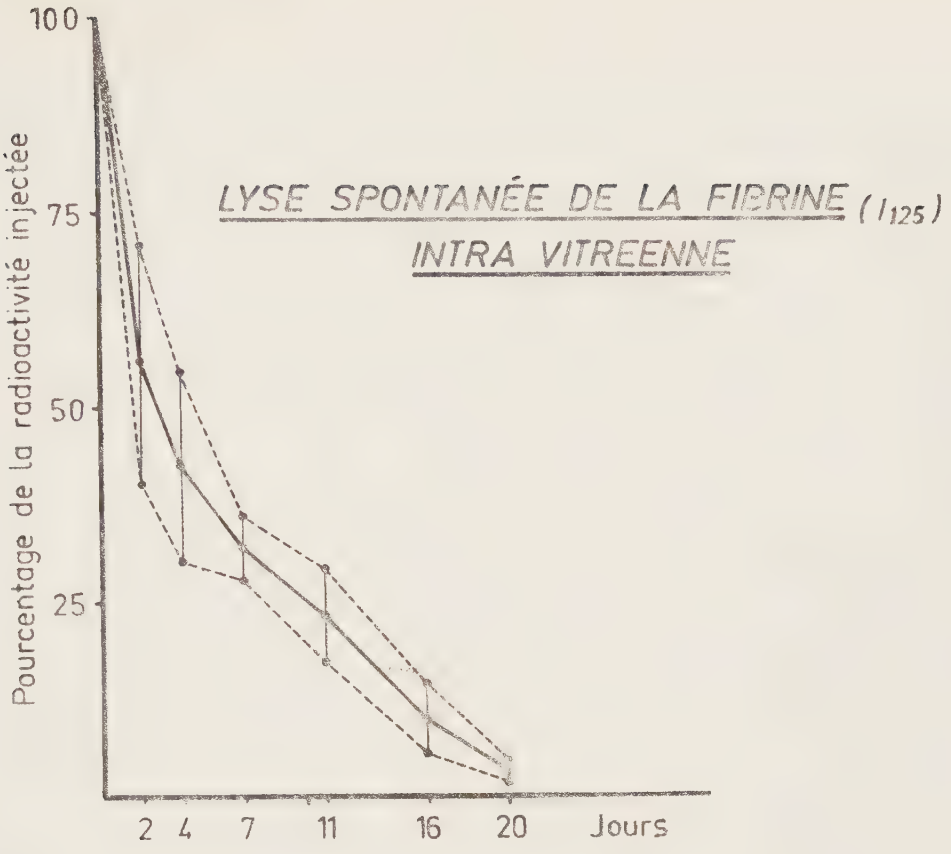
(_____) Moyenne des contrôles.

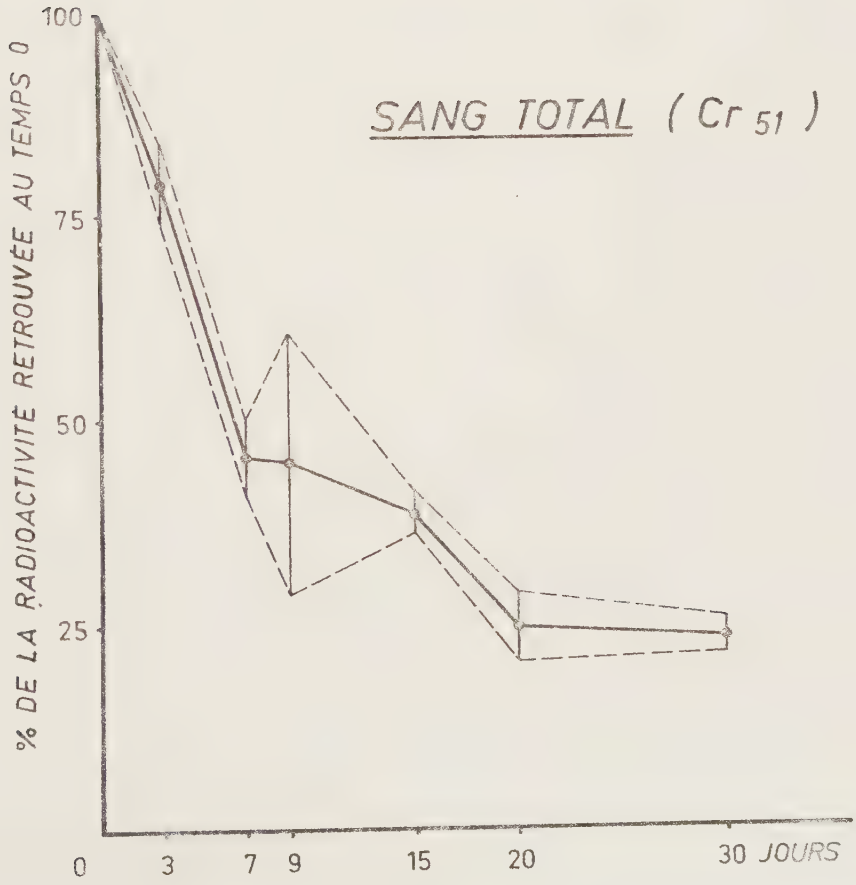
(- - - - -) Limites de l'intervalle de confiance de la moyenne.

Fig. 2 - Disparition des hématies marquées par le Cr 51.

(_____) Moyenne des contrôles

(- - - - - -) Limites de l'intervalle de confiance de la moyenne.


LYSE SPONTANÉE DE LA FIBRINE (I_{125})
INTRA VITREENNE
Pourcentage de la radioactivité injectée
100
75
50
25
2
4
7
11
16
20
Jours


SANG TOTAL (Cr_{51})
% DE LA RADIOACTIVITÉ RETROUVÉE AU TEMPS 0
100
75
50
25
0
3
7
9
15
20
30 JOURS

2) EVOLUTION D'UN CAILLOT DE SANG TOTAL MARQUE AU Cr 51.

Le tableau II et la courbe n° 2 montrent une disparition rapide du 1er au 7ème jour de 54 % de la radioactivité initiale, puis une chute lentement progressive de l'activité du 10ème au 30ème jour, date à laquelle il persiste encore 24 % de la radioactivité mesurée au temps 0.

Date du contrôle	Nombre de mesures	Moyenne des pourcentages retrouvés	Erreur type de la moyenne	Intervalle de confiance * de la moyenne
3è jour	6	79	2,5	84 - 74
7è "	6	46	2,34	50,68 - 41,32
9è "	6	45,2	6,96	61,50 - 28,90
5è "	10	38,75	1,64	41,75 - 35,75
20è "	6	24,75	2,08	28,75 - 20,75
30è "	10	23	1,06	24,93 - 21,07

* P = 0,05

TABLEAU II - Disparition des hématies marquées par le chrome 51.

3) EVOLUTION D'UNE SOLUTION D'HEMOGLOBINE MARQUEE AU Cr 51.

Le tableau III et la courbe n° 3 montrent que la radioactivité disparaît très rapidement. Au 3ème jour il ne subsiste que 25 % de la quantité mesurée au temps temps 0, au 7ème jour moins de 5 % ; la pente devient ensuite presque horizontale pour atteindre 1, 38 % au 30ème jour.

Date du contrôle	Nombre de mesures	Moyenne des pourcentages retrouvés	Erreur type de la moyenne	Intervalle de confiance de la moyenne *
3è Jour	6	25	2,19	29,38 - 20,62
7è "	6	4,5	1,16	6,82 - 2,18
9è "	10	4,65	1,51	7,41 - 1,89
15è "	4	3,20	0,43	4,21 - 2,19
20è "	10	2,25	0,57	3,29 - 1,21
30è "	10	1,38	0,41	2,13 - 0,63

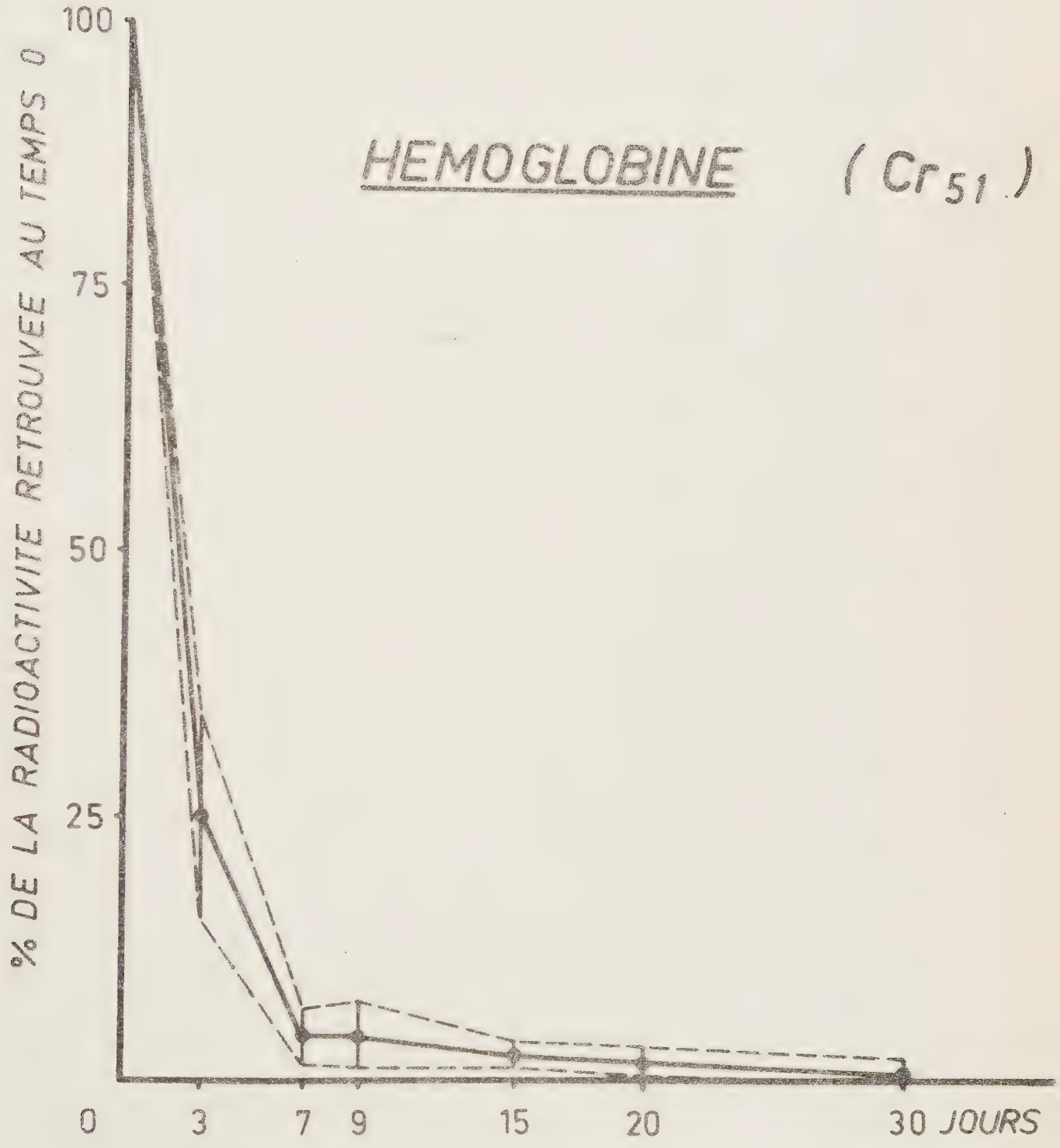
* P = 0,05

TABLEAU III - Disparition du chrome 51 fixé à l'hémoglobine.

Fig. 3 - Disparition du Chrome 51 fixé à l'hémoglobine.

(_____) Moyenne des contrôles.

(- - - - -) Limites de l'intervalle de confiance de la moyenne.


HEMOGLOBINE (Cr_{51})
% DE LA RADIOACTIVITE RETROUVEE AU TEMPS 0
100
75
50
25
0
3
7
9
15
20
30 JOURS

4) EVOLUTION D'UN CAILLOT DE SANG TOTAL MARQUE AU FER 59.

Sur le tableau IV et la courbe n° 4 on observe une décroissance très progressive du 1er au 20ème jour puis une ligne presque horizontale du 20ème au 55ème jour où il persiste encore 29 % de la radioactivité initiale.

Date du contrôle	Nombre de mesures	Moyenne des pourcentages retrouvés	Erreur type de la moyenne	Intervalle de confiance de la moyenne *
5è Jour	6	85	3,10	91,20 - 78,90
10è "	10	65,75	7,51	79,49 - 52
20è "	10	37,25	1,70	40,35 - 34,15
30è "	10	34	2,18	38 - 30
45è "	10	33,25	3,12	38,95 - 27,55
55è "	10	29	1,82	32,53 - 25,47

* P = 0,05

TABLEAU IV - Disparition des hématies marquées par le fer 59.

Fig. 4 - Disparition des hématies marquées par Fe 59.

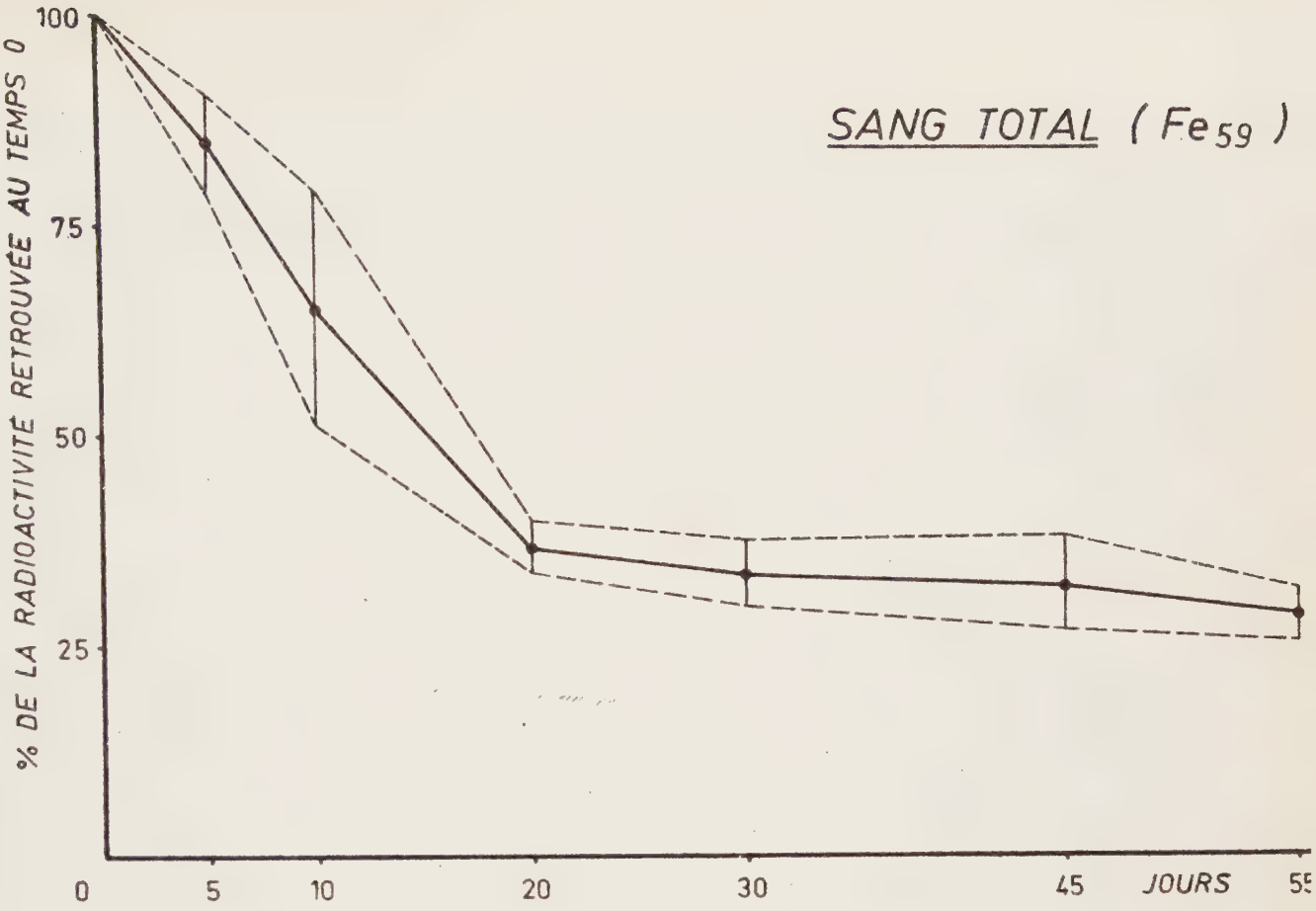
(——) Moyenne des contrôles.

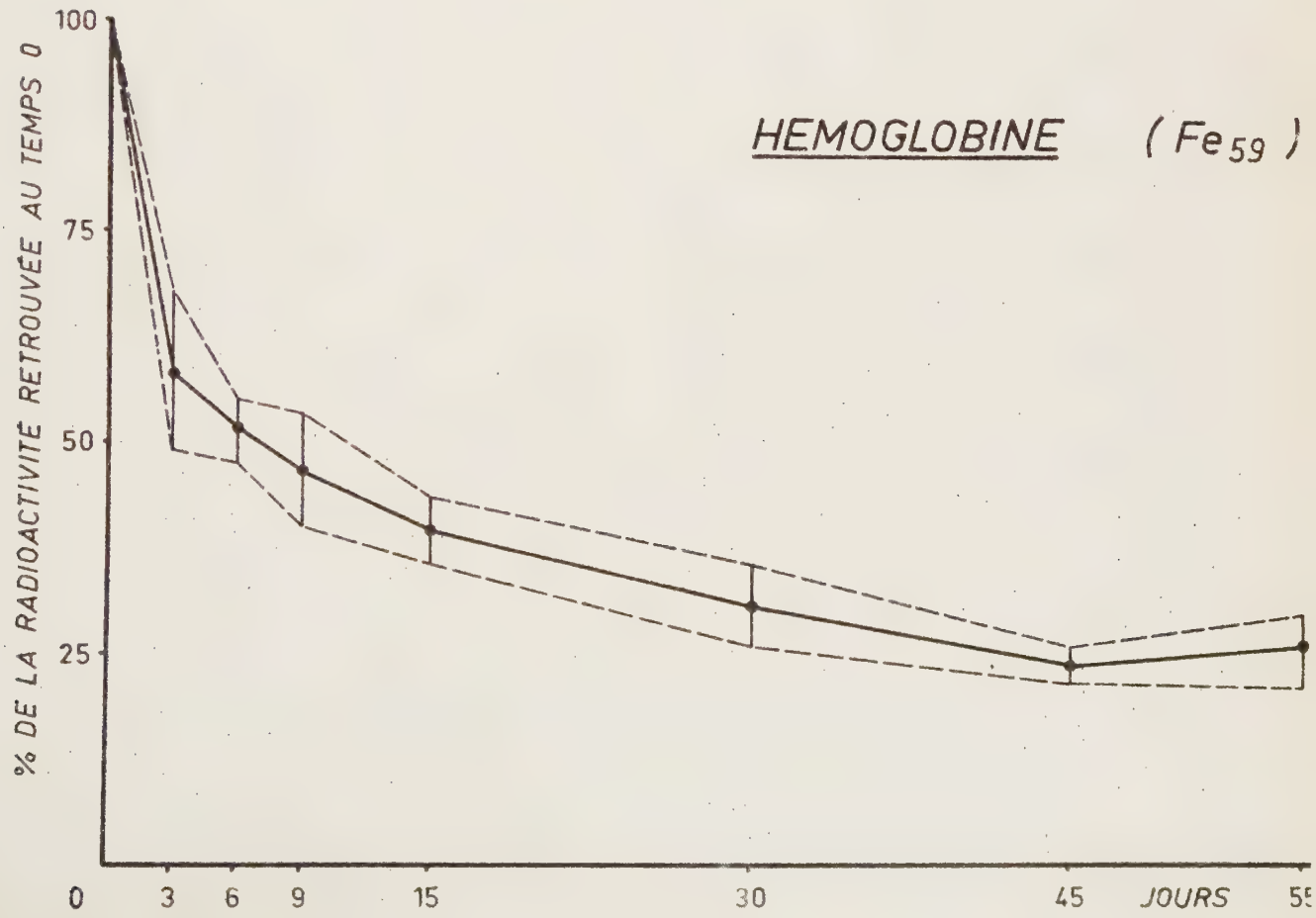
(- - -) Limites de l'intervalle de confiance de la moyenne.

Fig. 5 - Disparition du fer héminique (Fe 59).

(——) Moyenne des contrôles.

(- - -) Limites de l'intervalle de confiance de la moyenne.


SANG TOTAL (Fe59)
% DE LA RADIOACTIVITÉ RETROUVÉE AU TEMPS 0
100
75
50
25
0
5
10
20
30
45
JOURS


HEMOGLOBINE (Fe59)
% DE LA RADIOACTIVITÉ RETROUVÉE AU TEMPS 0
100
75
50
25
0
3
6
9
15
30
45
JOURS

5) EVOLUTION D'UNE SOLUTION D'HEMOGLOBINE MARQUEE AU FER 59.

Le tableau V et la courbe n° 5 permettent de constater qu'après une chute rapide du 1er au 30ème jour, l'élimination se ralentit considérablement pour dessiner une pente très douce du 30ème au 55ème jour où il persiste encore 25 % de la radioactivité initiale.

Date du contrôle	Nombre de mesures	Moyenne des pourcentages retrouvés	Erreur type de la moyenne	Intervalle de confiance de la moyenne *
3è Jour	4	58,75	3,94	68 - 49,50
6è "	10	52	1,97	55,60 - 48,40
9è "	6	47	3,40	53,80 - 40,20
15è "	10	40,25	1,93	43,78 - 36,72
30è "	10	31,50	2,91	36,82 - 26,18
45è "	10	24,20	1,14	26,28 - 22,12
55è "	10	26	2,02	29,69 - 22,31

* P = 0,05

TABLEAU V - Disparition du fer héminique (Fe 59).

6) ACTION DE LA DESFERIOXAMINE.

Après sacrifice au 45ème jour de tous les animaux ayant reçu une solution d'hémoglobine marquée par Fe 59 les mesures ont donné les résultats suivants (tableau VI) toujours exprimés en fonction de la radioactivité retrouvée au temps 0.

LOT NON TRAITE		LOT TRAITE	
Moyenne (.)	Ecarts extrêmes	Moyenne (.)	Ecarts extrêmes
23, 9 %	16 % - 32 %	25, 2 %	19 % - 29 %

(.) Moyenne de 10 mesures.

TABLEAU VI - Effet de la Desferioxamine sur la disparition du fer.

Les deux séries de mesures semblent appartenir à une population identique. La desferioxamine n'introduit aucune variation entre ces deux lots.

DISCUSSION

L'étude comparée des courbes : n° 1 (Fibrine), n° 2 (Cr 51, sang total) et n° 4 (Fe 59, sang total) suggère que la lyse progressive de la fibrine permet la libération des hématies dont la dégradation libère l'hémoglobine. Les courbes 2 et 4, presque parallèles, prouvent que quel que soit l'isotope utilisé, la vitesse de destruction des hématies dans le vitré est identique. Le léger

décalage inférieur de la courbe établie avec des globules marqués au chrome s'explique par la fuite rapide de ce dernier dès que la molécule de globine est libérée. Notons cependant qu'au 30ème jour, il reste encore 23 % des hématies injectées initialement. En fait, seule la courbe n° 2 sert à formuler cette conclusion car la rétention du fer par les tissus oculaires pourrait conduire à une interprétation erronée.

Nous avons comparé la vitesse de disparition d'une solution d'hémoglobine marquée par Fe 59 et d'une autre marquée par Cr 51 parce que le site de liaison est différent pour ces deux métaux : le chrome se fixe aux chaînes de globine (175) et le fer est incorporé dans l'hème. La comparaison des courbes n° 3 (hémoglobine marquée au Cr 51) et n° 5 (hémoglobine marquée au Fe 59) évoque :

- une rupture très précoce de la molécule d'hémoglobine,

-une fuite très rapide de la globine ou, tout au moins, du Cr 51 (il n'est pas possible d'affirmer que la disparition du chrome correspond à la disparition de la globine ; il serait nécessaire de vérifier cette hypothèse après injection d'hémoglobine marquée in vivo dans la globine par un acide aminé - C14).

- une fuite beaucoup plus lente de la fraction héminique ou seulement de son fer dont l'élimination avoisine le plateau entre le 30ème et le 55ème jour, date à laquelle il persiste encore 25 % de la quantité de fer mesurée initialement.

- Au 55e jour, on mesure un pourcentage de radioactivité peu différent dans les deux lots (courbes n° 4 et 5). Cela prouve que la rétention du fer héminique par les tissus oculaires est la même quelle que soit la forme d'injection de ce dernier : hémoglobine libre ou globule intact,

La forme sous laquelle le fer est retenu dans l'oril n'est pas sensible à l'action de la Desferioxamine. Nous étudierons sa nature chimique au chapitre VII.

C H A P I T R E V

ETUDE MACROSCOPIQUE de L'EVOLUTION

Il a semblé intéressant de comparer les aspects ophtalmoscopiques observés au décours d'une hémorragie expérimentale avec les modifications macroscopiques survenues dans le vitré. La congélation à - 40° C de l'oeil, immédiatement après le sacrifice de l'animal permettant de "figer " les lésions, il suffit d'examiner une coupe congelée de cet oeil pour découvrir le substratum anatomique de l'aspect ophtalmoscopique.

Nous avons étudié :

- l'évolution d'un caillot de sang autologue,
- l'évolution d'une injection d'hémoglobine homologue,
- l'évolution d'un caillot de sang autologue dans l'oeil aphake.

MATERIEL -

- Exackta Varex avec chambre de macrophotographie et objectif Iena S.4/135
- Flash électronique Braun de 120 joules,
- Films Kodachrome II, lumière du jour,
- Lapins de 2 kg à 2, 500 kg
- Alcool éthylique absolu,
- Héparine Choay 5000 U.I. par ml

- Mebubarbital sodique Abbot,
- Glace carbonique,
- Papier de verre n° 1,

METHODES -

1) CAILLOT DE SANG TOTAL.

Après anesthésie générale par injection de 0, 30 g par Kg de poids de Mebubarbital dans la veine marginale de l'oreille, les animaux (26 lapins) sont préparés par dissection de la conjonctive dans le quadrant supéro-temporal pour mettre la sclère à nu ; une ponction de la chambre antérieure évacue l'humeur aqueuse et permet d'éviter toute hypertension après injection du sang dans le vitré. On recueille ensuite 1 ml de sang par ponction de l'artère centrale de l'oreille, à l'aide d'une aiguille de 25/8 ; chaque oeil reçoit alors 0, 25 ml de ce sang grâce à une aiguille 4/5 enfoncée en totalité, perpendiculairement à la surface de la sclère, à 10 mm du limbe. Le caillot ainsi formé se trouve approximativement au milieu du corps vitré. La cautérisation du point d'injection termine l'intervention.

La même expérience est faite sur de nouveaux animaux (33 lapins) dans le but de rechercher des variations évolutives éventuelles quand le caillot occupe des positions différentes. Les injections sont faites à l'aide de la même aiguille, respectivement :

- à 6 mm du limbe, l'aiguille ne pénètre que de 2 à 3 mm produisant : un caillot antérieur et périphérique,
- à 9 mm du limbe, l'aiguille introduite en totalité crée un caillot centro-vitréen,
- à 12 mm du limbe, l'aiguille ne pénètre que de 2 à 3 mm, pour former un caillot pré-rétinien.

2) SOLUTION D'HEMOGLOBINE HOMOLOGUE.

La solution d'hémoglobine est préparée selon la méthode décrite au chapitre précédent.

Les animaux (14 lapins) reçoivent une injection de 0, 25 ml de cette solution à l'aide d'une aiguille 4/5 introduite en entier, perpendiculairement à la surface du globe, à 10 mm du limbe. La cautérisation du point d'injection termine l'intervention.

3) CAILLOT DE SANG TOTAL DANS L'OEIL APHAKE.

On prépare 10 lapins pesant environ 2 kg. Après anesthésie générale par 0, 30 g par kg de poids de Mebubarbital, (l'oeil droit devant servir de témoin), il est pratiqué sur l'oeil gauche une incision à la pique, intracornéenne prélimbique, à midi. L'iris étant en mydriase, à l'aide d'un kystitome, le cristallin est discisé et le noyau évacué ; le maximum de masses cristalliniennes restantes est éliminé par lavage au sérum physiologique. L'incision est refermée par 3 points cornéo-cornéens à la soie (6 x 0). Pendant les 15 jours suivant l'intervention, 2 gouttes d'un collyre antibiotique et 2 gouttes d'atropine à 2 % sont instillées quotidiennement dans l'oeil opéré. Après 3 mois, 5 animaux possèdent les caractéristiques requises pour continuer l'expérimentation : - cornée transparente - pupille en mydriase moyenne - peu ou pas de masses cristalliniennes - hyaloïde antérieure transparente - vitré transparent - examen facile du fond d'oeil - Rétine normale.

L'oeil droit et l'oeil gauche reçoivent alors 0, 25 ml de sang autologue dans les conditions déjà décrites.

4) PREPARATION DES COUPES CONGELEES.

Après le sacrifice de l'animal par embolie gazeuse, les globes oculaires sont prélevés immédiatement et chacun d'eux est suspendu par le nerf optique dans un flacon placé dans une atmosphère réfrigérée par carboglace à - 40° C. La congélation obtenue, l'oeil est scié en deux parties égales dans le sens sagittal selon la méthode pratiquée par Oksala (256). Chaque moitié est amincie par frottement sur papier de verre n° 1 pour en réduire l'épaisseur à environ 2 mm. Ces opérations entraînant un réchauffement de la pièce, il est nécessaire de les interrompre plusieurs fois pour recongeler cette dernière. Après un lavage dans l'alcool éthylique absolu réfrigéré à - 40° C et séchage, la coupe est prête pour la photographie. Elle est alors placée sur une plaque de verre épaisse de 5 mm au-dessous de laquelle se trouve une ampoule de flash électronique.

RESULTATS -

1) EVOLUTION D'UN CAILLOT DE SANG TOTAL AUTOLOGUE.

Chaque contrôle est effectué avec 2 lapins permettant d'obtenir 4 pièces comparatives.

Nous décrirons successivement l'aspect clinique et l'aspect sur coupe totale.

Dans la première heure,

- l'examen ophtalmoscopique révèle une masse vitréenne rougeâtre empêchant de voir la rétine,
- sur la coupe, il existe un caillot rouge foncé bien limité (photo 1).

Après 3 heures,

- il n'y a aucune modification tant ophtalmoscopique que macroscopique.

Après 24 heures,

- l'aspect clinique n'a pas changé,
- sur les coupes congelées, le caillot rouge foncé est entouré d'un "halo" rose irrégulier se prolongeant dans le vitré (photo n° 2).

Après 48 heures,

- le vitré reste opaque,
- mais, sur les coupes, il existe de grandes traînées rougeâtres qui s'étendent du caillot à la rétine et à la région rétrozonulaire.

Au 3ème jour,

- l'aspect est peu différent : F.O. inéclairable,
- le vitré est envahi par des filaments rougeâtres qui semblent relier le caillot à la périphérie, sur certaines coupes, il existe une discrète coloration rose de la chambre antérieure (photo n° 3).

Au 5ème jour,

- l'image ophtalmoscopique est identique : F.O. inéclairable, lueur rougeâtre du vitré ;
- ce dernier est maintenant totalement envahi par une substance de coloration rose-rouge, le caillot a diminué de volume en conservant sa couleur initiale; la chambre antérieure prend une coloration rose pâle (photo n° 4).

Au 10ème jour,

- la rétine reste inéclairable,
- le caillot a perdu son caractère compact, il est "effiloché" et semble se confondre avec la substance imprégnant le vitré, celle-ci dessine des bandes ondulées, enchevêtrées, dont la coloration vire au brun dans certaines zones. Certaines régions vitréennes s'éclaircissent (photo n° 5).

Au 13ème jour,

- il n'y a pas de modification macroscopique.

Au 15ème jour,

- la rétine reste invisible, mais dans le vitré, en arrière du cristallin, on remarque des formations jaunâtres,
- sur les coupes, l'opacification du vitré prend une couleur sépia, seuls quelques îlots restent rouges au niveau du caillot primitif. Cette opacification décrit des bandes irrégulières qui parcourent le vitré mais certaines parties restent transparentes (photo n° 6).

Au 20ème jour,

- il n'y a pas de changement visible.

Au 30ème jour,

- le vitré est toujours envahi de voiles jaunâtres, très antérieurs, mobiles avec les mouvements du globe ; ils semblent évoluer dans le vitré rétro-cristallinien ;
- sur les coupes congelées, on retrouve ces formations sépia, disposées concentriquement par rapport à la face postérieure du cristallin, libérant d'importantes zones vitréennes, mais toujours abondantes dans l'espace rétro-zonulaire (photo n° 7). Sur 2 coupes, au niveau de ce qui devait être le caillot initial, une petite zone rougeâtre mal délimitée persiste encore.

Au 60ème jour,

- la rétine redevient visible à travers les opacités du vitré. Ces dernières flottent avec les mouvements du globe oculaire sous l'aspect de membranes blanc-jaunâtre. Le reste du vitré est transparent ;
- les coupes sont presque superposables : le vitré postérieur est libre de toute opacité, seules les régions rétro-zonulaire et rétro-cristallinienne sont occupées par des voiles sépia assez bien limités ; tantôt denses, véritables bandes opaques, tantôt irrégulières, en dentelles (photo n° 8)

Au 90ème jour,

- sur les 10 yeux examinés, 8 ne présentent plus que quelques "mouches" jaunâtres, très mobiles, ne gênant pas l'examen de la rétine qui apparaît normale. Dans les deux derniers yeux, la persistance d'importantes formations rétro-cristalliniennes rendent l'examen de la rétine très difficile.
- sur les coupes, les "mouches" visibles à l'examen ophtalmoscopique se présentent sous forme de petites opacités brun sépia, siutées au milieu du vitré (Photo n° 9). L'aspect des deux derniers yeux se situe entre celui du 30ème et celui du 60ème jour.

Dans la deuxième expérience, destinée à étudier les variations évolutives éventuelles en fonction de la topographie initiale du caillot, les contrôles effectués après 24 h, 48 h, 5 jours, 10 jours, 15 jours, 20 jours, 30 jours, 60 jours, 90 jours, n'ont pas révélé de différences appréciables. La localisation des caillots créés à la suite des injections à 10 et 12 mm du limbe était identique ; par contre, l'injection à 6 mm du limbe produisait un caillot immédiatement en arrière de la zonule et du cristallin.

Que le caillot primitif soit antérieur ou postérieur, on assiste à une lente désagrégation de ce dernier, suivie d'un envahissement du vitré par des bandes sépia concentriques par rapport à la face postérieure du cristallin. Au 3e mois il ne restait que quelques "mouches" dans le vitré.

2) EVOLUTION APRES INJECTION D'UNE SOLUTION D'HEMOGLOBINE HOMOLOGUE.

Après 24 h.,

- la lueur pupillaire est éteinte,
- la totalité du vitré est imprégnée par la solution d'hémoglobine qui a diffusé. L'humeur aqueuse est transparente (photo n° 10).

Au 5ème jour,

- la lueur pulillaire est toujours éteinte,
- le vitré reste complètement envahi par la solution d'hémoglobine dont la coloration rouge n'a pas varié ;
- dans la chambre antérieure, on remarque un liquide rose pâle (photo n° 11).

Au 10ème jour,

- la lueur pupillaire est jaunâtre,
- le vitré est totalement opaque, en arrière du cristallin, le faisceau lumineux éclaire une masse jaune apparemment uniforme ;
- sur les coupes, le vitré est parcouru par des bandes sépia irrégulières, identiques en tous points à celles que l'on observait dans l'évolution du caillot à partir du 15ème jour. Le vitré postérieur s'éclaire, devient parfaitement transparent par endroits, les bandes sont plus denses, plus compactes dans la région rétro-cristallinienne et rétro-zonulaire. La chambre antérieure est transparente (Photo n° 12).

Au 15ème jour,

- les aspects ophtalmoscopique et macroscopique sont peu différents,

Au 20ème jour,

- le vitré postérieur s'éclaircit presque complètement, les bandes sépia semblent se condenser en arrière du cristallin (photo n° 13).

Au 30ème jour,

- l'aspect clinique est similaire,
- sur les coupes, les régiôns rétro-cristallinienne et rétro-zonulaire restent envahies de voiles sépia.

Au 60ème jour,

- le vitré présente encore des voiles jaunâtres ne permettant qu'un examen partiel de la rétine,
- sur les coupes, il persiste quelques petites bandes sépia, le reste du vitré est parfaitement transparent (photo n° 14).

EVOLUTION D'UNE HEMORRAGIE EXPERIMENTALE DE SANG TOTAL CHEZ L'ANIMAL -

Photo n° 1 - Après 1 heure Gr 2,5 ×
Photo n° 2 - Après 24 heures Gr 2,5 ×
Photo n° 3 - Au 3e jour Gr 2,5 ×
Photo n° 4 - Au 5e jour Gr 3 ×
Photo n° 5 - Au 10e jour Gr 2,5 ×
Photo n° 6 - Au 15e jour Gr 3 ×
Photo n° 7 - Au 30e jour Gr 2,5 ×
Photo n° 8 - Au 60e jour Gr 2,5 ×
Photo n° 9 - Au 90e jour Gr 3 ×

- - - - - - - - - - - -

EVOLUTION APRES INJECTION INTRAVITREENNE D'UNE SOLUTION D'HEMOGLOBINE HOMOLOGUE à 60% -

Photo n° 10 - Après 24 heures Gr 2,3 ×
Photo n° 11 - Au 5e jour Gr 3 X
Photo n° 12 - Au 10e jour Gr 3 ×
Photo n° 13 - Au 20e jour Gr 3 ×
Photo n° 14 - Au 60e jour Gr 2 ×

- - - - - - - -

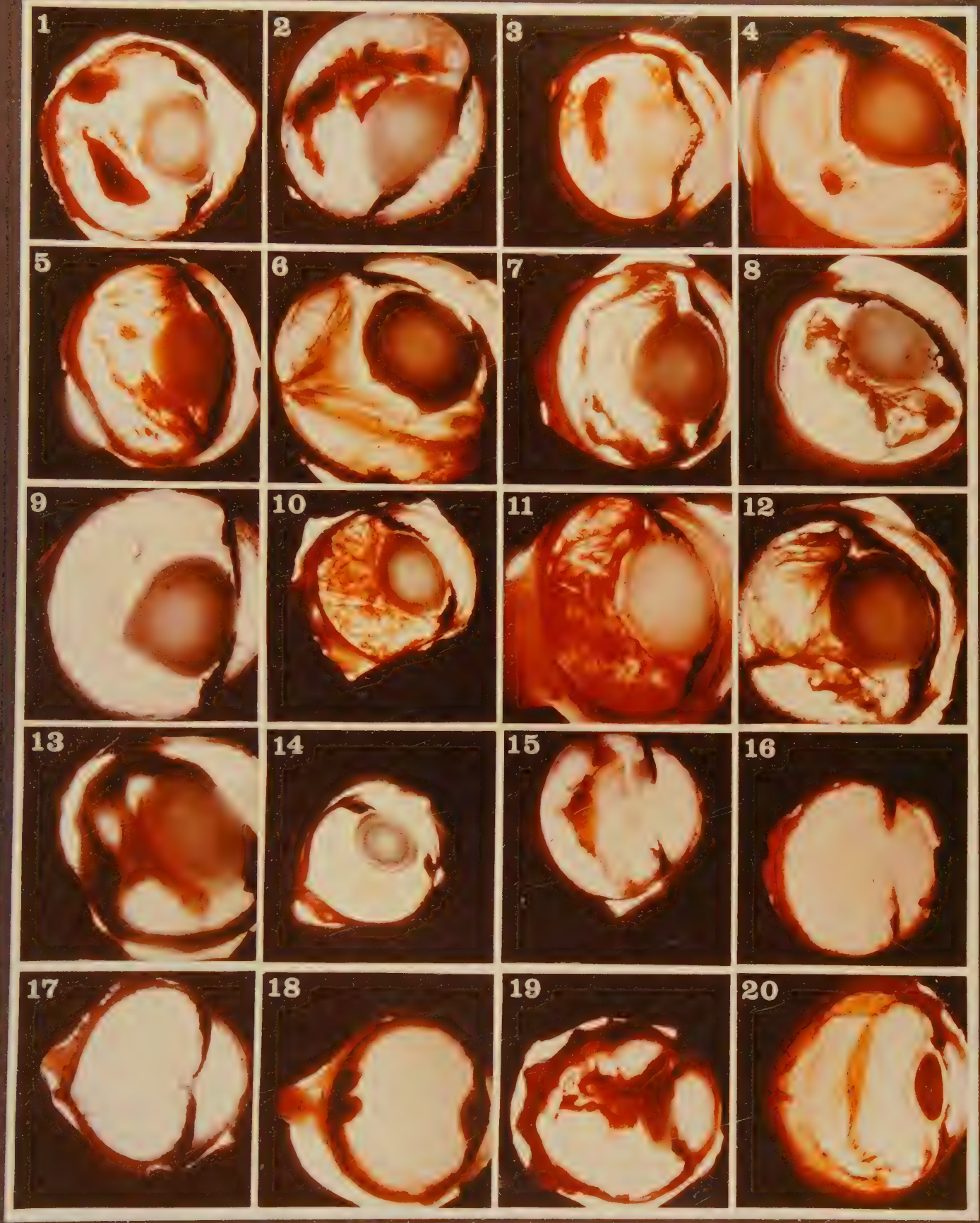
EVOLUTION D'UNE HEMORRAGIE EXPERIMENTALE DE SANG TOTAL DANS L'OEIL APHAKE -

Photo n° 15 - Au 20e jour Gr 2 ×
Photo n° 16 - Au 30e jour Gr 2 ×
Photo n° 17 - Au 60e jour Gr 2,5 ×

- - - - - - - - -

EVOLUTION D'UNE HEMORRAGIE DANS L'OEIL HUMAIN -

Photo n° 18 - Après 8 heures Gr 1,5 ×
Photo n° 20 - Après 2 jours Gr 1,5 ×
Photo n° 20 - Au 30e jour Gr 2 ×


1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

3) EVOLUTION D'UN CAILLOT DE SANG TOTAL DANS UN OEIL APHAKE.

Au 5ème jour,

- dans les deux yeux, le vitré est envahi par une substance rosée tandis que le caillot est encore parfaitement visible ; seule l'humeur aqueuse de l'oeil aphake est teintée en rose.

Au 20ème jour,

- dans l'oeil aphake, le vitré postérieur est clair, il existe au milieu du corps vitré une masse opaque d'où s'échappent des voiles sépia. L'humeur aqueuse est transparente (photo n° 15). Le vitré de l'oeil congénère est totalement envahi de bandes sépia.

Au 30ème jour,

- la rétine est parfaitement visible dans l'oeil aphake dont le vitré ne contient plus que quelques "mouches" (photo n° 16). Celui de l'oeil congénère est parcouru de voiles sépia concentriques par rapport à la face postérieure du cristallin, qui empêchent tout examen de la rétine.

Au 60ème jour,

- le vitré de l'oeil aphake est entièrement libre de toute opacité, sauf au niveau de l'aire pupillaire où l'on distingue une tache jaunâtre de petite dimension (photo n° 17). Dans le vitré de l'oeil congénère, on observe toujours des bandes sépia localisées à la zone rétro-cristallinienne.

DISCUSSION -

La lyse du caillot débute très tôt, comme l'atteste la présence de traînées rougeâtres dans le vitré dès le 2ème jour (photo n° 3).

Cette dégradation se poursuit jusqu'au 20ème jour, date à laquelle il persiste quelques traces du caillot primitif, reliquat qui disparaît le 30ème jour (photo n° 7).

Les produits issus du caillot se répartissent dans tout le vitré. Leur couleur, d'abord rouge, vire au sépia entre le 10ème et le 15ème jour, observation déjà faite par CHIN (90) (Photo n° 6).

Cette coloration se maintient jusqu'au 90ème jour (Photo n° 9). Ils s'éliminent progressivement, libérant d'abord les couches postérieures du vitré puis les zones rétro-cristallinienne et rétro-zonulaire qui en restent imprégnées jusqu'au 60ème jour (Photo n° 8) et même au-delà dans deux échantillons du dernier contrôle. Ces aspects déjà décrits par Korenevich (201) et par Petropavloskaya (283), grâce à d'autres méthodes, s'expliquent peut-être par la difficulté de migration des grosses molécules dans ces zones vitréennes (360).

Il n'y a pas de différence notable dans l'évolution quand on change expérimentalement la topographie initiale du caillot.

L'imprégnation de la totalité de la masse vitréenne succède en quelques heures à l'injection d'une solution d'hémoglobine (Photo n° 10) ce qui confirme les constatations faites par Suran et Ewen (360) sur la diffusion de l'hémoglobine dans le vitré.

Entre le 5ème et le 10ème jour, la coloration du vitré vire du rouge au sepia traduisant une modification importante dans la molécule d'hémoglobine. Dès le 10ème jour, (Photo n° 12), il n'y a plus aucune trace rouge dans le vitré des yeux examinés, et à partir de ce moment, les coupes sont identiques à celles des yeux ayant reçu une injection de sang total mais observés après 20 jours d'évolution. Ainsi, ces deux évolutions peuvent être rapprochées, l'aspect macroscopique des yeux observés étant semblable dans les deux cas.

En raison du nombre des contrôles (quatre) effectués à chaque stade et dans chaque groupe, nous pouvons attacher une certaine valeur à ces résultats. Observant une identité entre l'évolution d'un caillot de sang total et celle d'une

solution d'hémoglobine, il est permis de penser que les bandes sépia qui opacifient le vitré après une hémorragie expérimentale sont constituées par un produit de dégradation de l'hémoglobine.

L'étude d'une hémorragie du vitré chez l'homme permet d'observer une évolution identique. Sur la Photo n° 18 le caillot rétino-vitréen est compact, rétracté, il succède à une hémorragie survenue brutalement chez une femme hypertendue de 40 ans, décédée 8 heures après cette hémorragie. La photo n° 19 montre un caillot de sang dans un oeil énucléé deux jours après un traumatisme sévère également responsable d'une luxation du cristallin. La désagrégation du caillot a commencé, on remarque à sa périphérie une zone rouge clair qui se termine en dégradé par quelques filaments rosâtres dans le vitré. La Photo n° 20 enfin, a été prise sur un oeil un mois après l'hémorragie. Opéré d'un décollement de rétine par résection sclérale, on découvrait le lendemain de l'intervention un caillot infero-externe qui laissait voir cependant la papille et la rétine supérieure et nasale. Dans les jours qui suivirent, le reste du vitré prit une teinte rose puis blanc jaunâtre tandis que dans le caillot apparaissaient des plages jaune brun ; au 20ème jour, le vitré était envahi de bandes jaune clair, mobiles avec les mouvements du globe ; la zone où se trouvait primitivement ce caillot n'était plus discernable. Au 30ème jour, alors que l'aspect ophtamoscopique n'avait pas changé, le malade mourait d'une embolie pulmonaire. Sur la coupe congelée (Photo n° 20) on remarque un envahissement du vitré par une substance ocre, condensée en bandes, fixées en arrière du cristallin, plus larges dans la zone centrale et imprégnant de façon diffuse la partie postérieure du vitré. En bas, il existe encore quelques taches rouges de petite dimension à l'emplacement du caillot initial. Nous avons rapporté cette observation parce qu'elle représente l'évolution classique d'une hémorragie

traumatique. Elle permet surtout de se rendre compte de la disparition du caillot initial, et de l'imprégnation du vitré par les produits de dégradation de l'hémoglobine de couleur ocre.

Ces trois dernières photographies (n° 18, 19, 20) qui illustrent l'évolution d'un caillot de sang dans un oeil humain, nous permettent d'attacher une certaine valeur aux études expérimentales, chez l'animal, en démontrant la similitude d'évolution.

Nous ne pouvons, par contre, tirer aucune conclusion statistique de l'expérimentation effectuée sur des yeux aphakes. Leur petit nombre (quatre) n'autorise aucune certitude. Cependant, la comparaison chez un même animal, de l'évolution d'une même injection de sang total dans un oeil normal et dans un oeil aphake, n'est pas sans intérêt quand on observe une résorption deux fois plus rapide dans les yeux aphakes. Il est important de noter que c'est toujours le vitré antérieur qui reste le plus longtemps imprégné par le produit de dégradation de l'hémoglobine. Nous ne tirerons aucune conclusion de cette expérimentation notoirement insuffisante.

C H A P I T R E VI

ETUDE HISTOLOGIQUE DE L' EVOLUTION

L'action des produits de lyse des hématies sur la rétine a été étudiée par plusieurs auteurs (.). Tous soulignent le rôle toxique de l'hémosidérine et plusieurs rapprochent les lésions constatées après hémorragie de celles apparues au cours des sidéroses oculaires (92 - 173 - 380 - 393) : rétinite pigmentaire, rétinite proliférante.

Continuant notre étude parallèle entre l'évolution d'un caillot de sang total et les effets d'une injection d'hémoglobine, nous avons étudié la progression des lésions histologiques pour tenter de déterminer le moment où apparaît la réaction rétinienne, les modalités de cette dernière et ses conséquences.

MATERIEL et METHODES -

Seize lapins reçoivent dans chaque oeil une injection de sang total (autologue ou homologue) et quatorze une injection d'hémoglobine homologue à 60 % dans les mêmes conditions que précédemment. Après sacrifice des animaux par

---

(.) 13 - 91 - 92 - 135 - 172 - 173 - 204 - 254 - 380 - 408.

embolie gazeuse, effectuée respectivement aux 2ème, 5ème, 10ème, 15ème, 20ème, 30ème, 50ème jour et au 7ème mois d'évolution, les yeux sont fixés soit par une solution acétique de Zenker, soit par le liquide de Bouin, soit enfin par une solution de glutaraldéhyde, puis, ils sont inclus en celloïdine ou en paraffine. Les coupes sont colorées par l'hématine érythrosine safran et, pour l'étude du fer total, par la méthode de TIERMANN et SCHWEITZER.

R E S U L T A T S -

1°- EVOLUTION D'UN CAILLOT DE SANG TOTAL.

- Le deuxième jour, (2yeux). Le caillot compact est entouré d'un exsudat qui reste localisé à sa périphérie et dans lequel on remarque quelques macrophages. A l'intérieur du caillot les hématies sont intactes comme la fibrine. Dans le vitré, des hématies libres viennent au contact de la limitante vitréenne dans laquelle se trouvent de nombreux macrophages. La rétine est normale (Photo V, flèche).

- Le cinquième jour (2 yeux). Le caillot est partiellement désagrégé mais il persiste de nombreux filaments de fibrine. Les globules rouges libérés, dont beaucoup sont en voie de lyse, semblent migrer vers la partie antérieure ou vers la partie postérieure de la chambre vitréenne. La réaction macrophagique est peu importante, la rétine est normale sur toutes les coupes. On ne relève aucune trace de fer colorable par la méthode de TIERMANN.

- Le dixième jour, (2 yeux). Le caillot est presque entièrement désagrégé. Il est entouré de très nombreux macrophages ; ces derniers sont plus rares dans le reste du vitré. La rétine est normale ; seuls quelques macrophages situés près de l'émergence du nerf optique prennent la coloration du fer.

- Le quinzième jour, (2 yeux). Le caillot n'est plus visible. Dans le vitré proche de la rétine on observe une substance colorée en rose, répartie en petites masses muriformes dont la nature est difficile à préciser, hémoglobine ou sous-produits de dégradation. Le reste des structures oculaires ne présente aucune altération.

- Le vingtième jour, (2 yeux). Le vitré ne contient plus que de rares hématies mélangées à quelques macrophages ; par endroits, on note la présence d'un discret exsudat. La rétine est normale ; il n'existe de fer colorable sur aucune coupe.

- Le trentième jour, (4 yeux). Dans un oeil s'est produit un décollement de la limitante postérieure du vitré. Au point où celle-ci se raccorde à la rétine, les structures de cette dernières sont remplacées par un granulome inflammatoire à cellules rondes, envahi de macrophages chargés de pigments prenant la coloration du fer. Au-dessous de cette zone on remarque une dégénérescence kystique. De nombreux macrophages, prenant la coloration du fer, se trouvent dans le vitré, l'espace sous-rétinien et la rétine. Dans deux autres yeux, les altérations sont plus discrètes : dégénérescence micro-kystique de la rétine par plages, le reste est normal. Les macro-

phages prennent la coloration du fer. L'examen du dernier oeil ne révèle aucune lésion rétinienne.

- Le cinquantième jour, (2 yeux). On découvre par endroits une désorganisation des structures de la rétine avec lyse de la couche nerveuse et raréfaction des cellules ganglionnaires (photo VII, F).

- Après 7 mois, (7 yeux). Le premier oeil présente une discrète altération de la couche des récepteurs (photo VI, flèche) qui se traduisait déjà sur le tracé électrorétinographique par une diminution d'amplitude. Les structures rétiniennes du deuxième oeil sont bouleversées avec dégénérescence kystique, rétinite proliférante et hypervascularisation (photo X). La rétine du troisième est remaniée par la présence de nombreux kystes (photo IX). Les altérations rétiniennes du quatrième oeil sont plus discrètes et limitées à quelques zones de dégénérescence micro-kystique. Seule la couche des cellules ganglionnaires du cinquième oeil apparaît dissociée par petites plages ; le reste de la rétine est normal. Les trois derniers yeux sont strictement normaux.

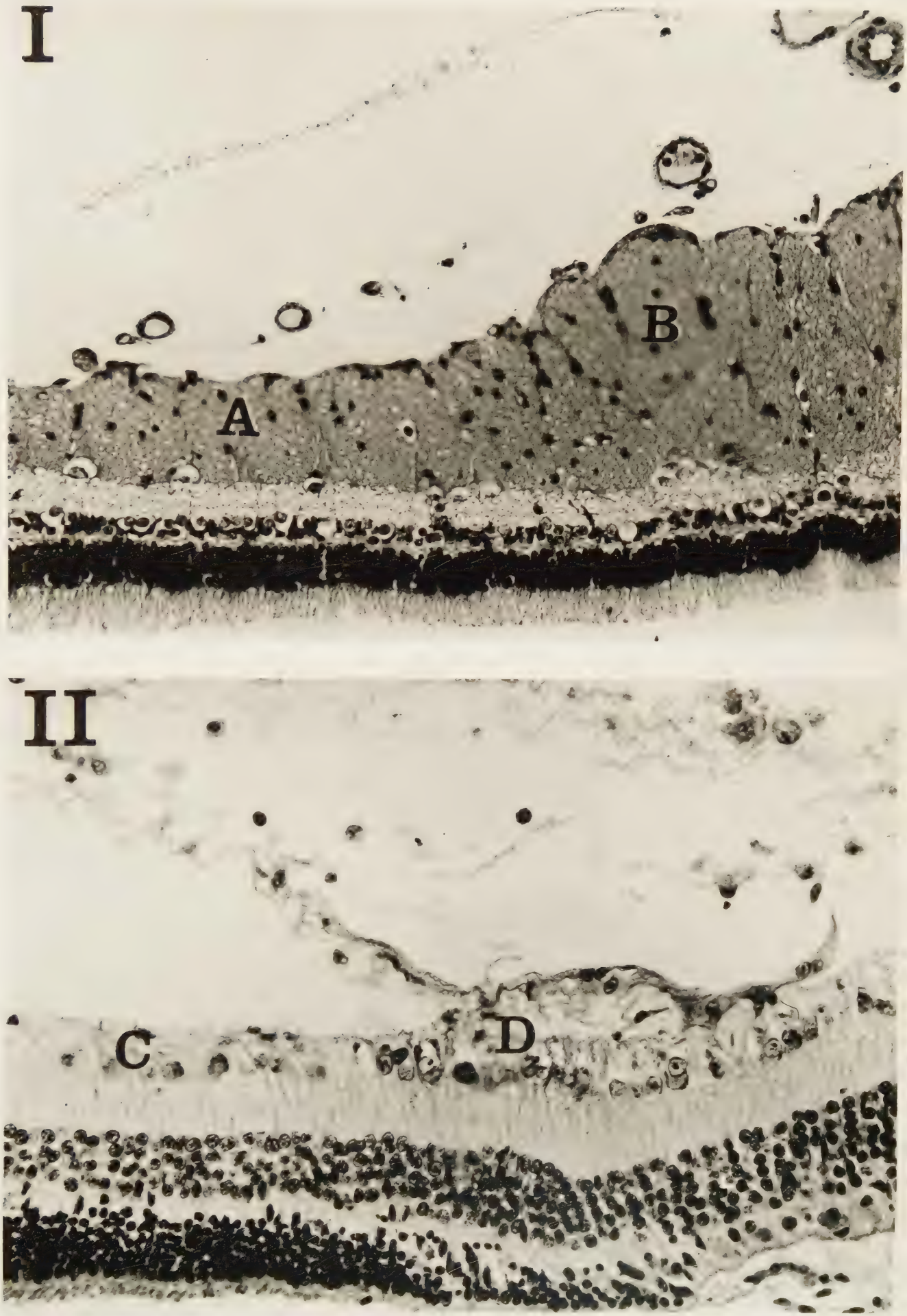
Il n'a pas été constaté de différence entre les yeux ayant reçu du sang total autologue et ceux injectés avec du sang total homologue. La proportion de lésions est à peu près identique dans les deux lots.

2° - EVOLUTION APRES INJECTION D'UNE SOLUTION D'HEMOGLOBINE à 60 %.

- Le deuxième jour, (2 yeux). La loge vitréenne apparaît vide, sans doute par dissolution de l'hémoglobine par le liquide fixateur ; la rétine est normale.

Photo I - Rétine normale Gr 300 x

Photo II - Dix jours après l'injection d'une solution d'hémoglobine à 60 % : Oedème et dissociation des fibres nerveuses (D). Macrophages et polynucléaires dans le vitré Gr 300 x.


I
A
B
II
C
D

- Le cinquième jour, (4 yeux). Le vitré est parcouru par de larges bandes d'exsudat. La rétine est bordée d'une bande rose superficielle qui pourrait être de l'hémoglobine (photo III, flèche). Une importante dilatation des vaisseaux s'est produite. Les macrophages sont très nombreux surtout dans les zones proches de la rétine ; ils ne contiennent pas de fer colorable par la méthode de TIERMANN. Les fibres nerveuses, proches de l'émergence du nerf optique, restent normales (photo I B et A).

- Le dixième jour, (2 yeux). Dans le vitré, il persiste un exsudat discret prérétinien ; les vaisseaux sont pédiculisés, les macrophages sont nombreux mais ne contiennent pas de fer colorable par la méthode de TIERMANN. Dans les zones où ils se rapprochent de la rétine (photo II) cette dernière est le siège d'une réaction oedémateuse qui dissocie les fibres nerveuses (D). Ces aspects sont très localisés, la rétine redevient normale de part et d'autre de ces lésions (C). Il est important de noter que ces modifications se retrouvent de chaque côté de l'émergence du nerf optique. Plus loin, seuls les vaisseaux sont dilatés. Enfin, la rétine proche de l'ora serrata est strictement normale.

- Le quinzième jour, (2 yeux). Dans le premier oeil, les macrophages sont abondants ; ceux qui sont au contact de la rétine contiennent des pigments prenant la coloration du fer. Une importante réaction vasculaire se forme avec pédiculisation des vaisseaux et amorce d'une véritable chorio-rétinite proliférante. Les lésions sont plus discrètes dans le deuxième oeil. Sur les coupes examinées, il n'a été décelé qu'une intense réaction macrophagique.

Photo III - Cinq jours après l'injection d'une solution d'hémoglobine à 60% : Imprégnation des fibres nerveuses par une substance de coloration rose (flèche).

Photo IV - Rétine normale.

Photo V - Au deuxième jour de l'évolution d'un caillot de sang total : Hématies, polynucléaires et macrophages (flèche) au contact de la limitante vitréenne.

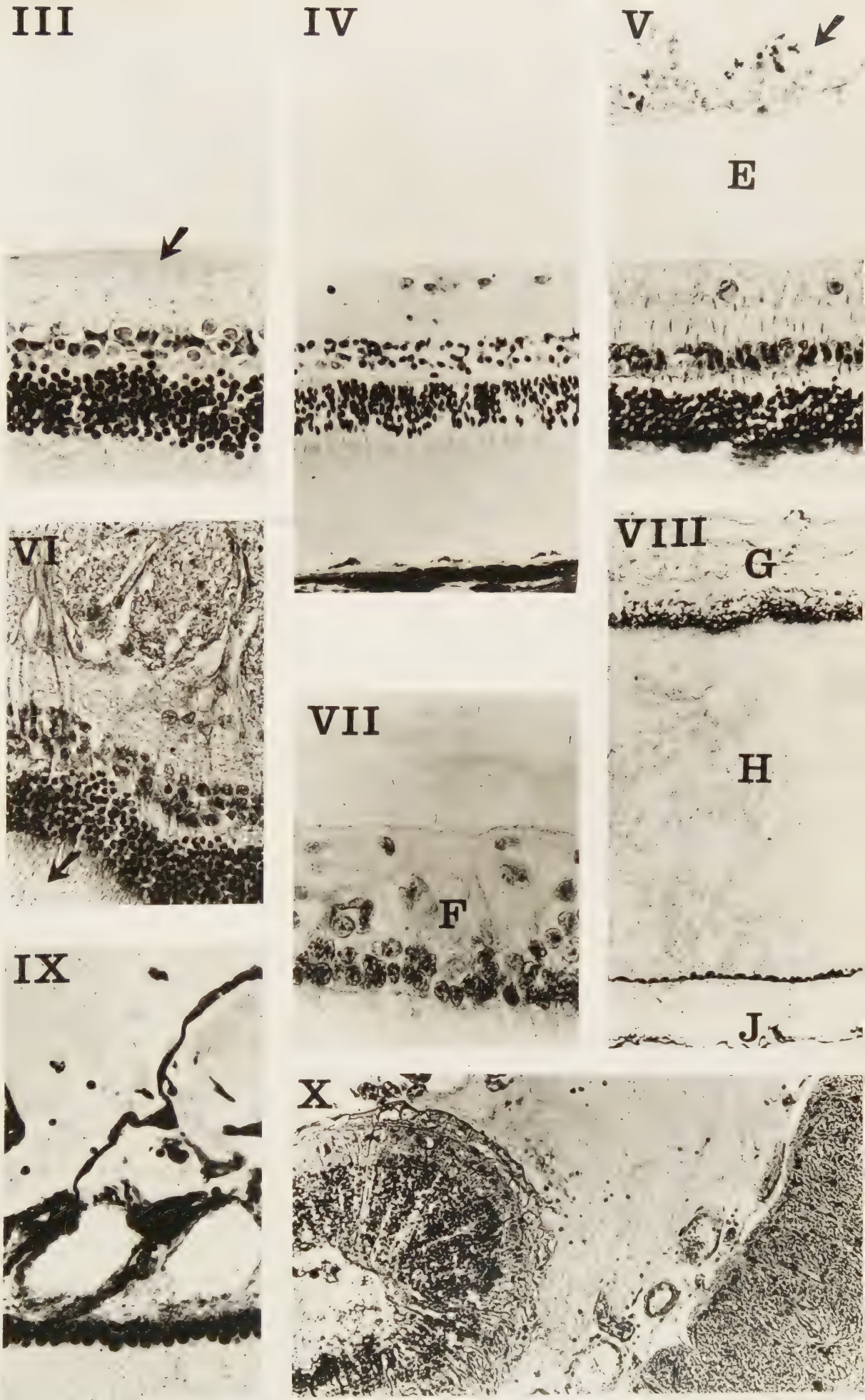
Photo VI - Sept mois après une hémorragie expérimentale de sang total, discrète altération de la couche des récepteurs (flèche).

Photo VII - Cinquante jours après une hémorragie expérimentale de sang total, lyse des fibres nerveuses et raréfaction des cellules ganglionnaires (F).

Photo VIII - Trente jours après l'injection d'une solution d'hémoglobine à 60 %. Décollement hémorragique de la rétine (H) - vasodilatation des vaisseaux choroïdiens (J) et désorganisation des structures de la rétine (G).

Photo IX - Sept mois après une hémorragie expérimentale de sang total, dégénérescence kystique de la rétine.

Photo X - Sept mois après une hémorragie expérimentale de sang total. Rétinite proliférante.


III
IV
V
E
VI
VII
F
VIII
G
H
J
IX
X

- Le vingtième jour, (2 yeux). Il y a dans le vitré de nombreux macrophages et quelques cristaux d'hémoglobine. En regard des zones où ces derniers sont abondants, les fibres nerveuses et les cellules ganglionnaires sont dissociées. Il existe aussi un remaniement plus discret de la couche des grains. Le reste de la rétine est normal.

- Le trentième jour, (2 yeux). Il y a dans le vitré de nombreuses hématies intactes. Les vaisseaux rétiniens sont pédiculisés ; les vaisseaux choroïdiens sont dilatés, congestifs, (photo VIII, J). Au niveau de la rétine s'observent, par plages, des altérations des fibres nerveuses et de la couche couche des cellules ganglionnaires qui offrent un aspect floconneux (photo VIII, G). Ailleurs, la rétine est décollée par une hémorragie importante (photo VIII, H).

- Le cinquantième jour, (1 oeil). Le vitré est envahi de sang et de nombreux macrophages bourrés de grains prenant la coloration du fer.
La rétine est dissociée par endroits : le nerf optique est oedémacié.

- Au 7ème mois, (6 yeux). Les images sont identiques sur toutes les coupes examinées : décollement sous-choroïdien, dégénérescence kystique de la rétine par plages, prolifération vasculaire.

DISCUSSION -

La disparition du caillot en 10 à 15 jours, constatée au chapitre précédent, se trouve confirmée ici. Libérées dans le vitré, les hématies se lysent progressivement en libérant l'hémoglobine comme le prouve la présence côte à côte de globules rouges et de cristaux d'hémoglobine. La réaction macrophagique est très précoce, elle existe dès le deuxième jour. Ces macrophages contiennent du fer colorable par la méthode de Tiermann (colorant le fer total), à partir du 10ème jour dans la série ayant reçu du sang total et à partir du 15ème jour dans celle ayant reçu la solution d'hémoglobine. Après injection de sang, les altérations rétiniennes apparaissent au bout d'un mois. Après injection d'hémoglobine elles se manifestent dès le 10ème jour par une réaction oedémateuse qui dissocie les fibres nerveuses (photo II, D).

Les observations faites dans les phases suivantes correspondent à celles décrites par la plupart des auteurs qui ont étudié ce sujet. La dilatation vasculaire semble être le premier phénomène susceptible d'apparaître dès la 2ème ou 3ème semaine (92 - 172). La dégénérescence de la rétine (92 - 135 - 172) survient secondairement et est caractérisée par l'apparition de micro-kystes dans les différentes couches rétiniennes, par le bouleversement de la couche des cellules ganglionnaires et par la lyse des fibres nerveuses. La rétinite proliférante, le décollement sous-choroïdien, le décollement rétinien, les altérations des couches granuleuses et de la couche des récepteurs (13 - 92 - 135) sont sans doute les lésions ultimes, sans pour cela être tardives ; nous les avons vu apparaître dès le 30ème jour. D'autre part, la lésion primitive est l'oedème cytoplasmique qui précède immédiatement la dégénérescence. Nos observations confirment celles de CIBIS et YAMASHITA (92) et infirment apparemment

l'opinion qui veut voir dans les lésions de l'épithélium pigmenté, le premier stade des altérations rétiniennes (13 - 99).

Sur les préparations examinées, les modifications rétiniennes sont, au début, situées en regard d'une zone vitréenne riche en macrophages et habituellement localisées aux régions proches de l'émergence du nerf optique (photo II, D). Ces macrophages contiennent dès le 10ème jour des granulations colorables par la méthode de Tiermann qui décèle aussi bien les sels ferreux que ferriques. Nous rejoignons ici la conception admise par tous qui fait du fer libéré par la dégradation de l'hémoglobine la cause des altérations rétiniennes. Cette idée, avancée pour la première fois par Von Hippel en 1894 et reprise par Oguchi 19 ans plus tard, est corroborée par un certain nombre d'études (.) qui ont mis en évidence, après hémorragie intravitréenne, des lésions comparables à celles produites par la sidérose oculaire, accidentelle ou expérimentale. Il semble même (49) que l'association d'une hémorragie à une sidérose aggrave considérablement le pronostic de cette dernière. Le schéma évolutif alors serait simple : après lyse des hématies et libération de l'hémoglobine, le fer est séparé de l'hème à l'intérieur des macrophages puis de nouveau fixé dans le cytoplasme des cellules rétiniennes sous une forme non colorable par la méthode de Tiermann; il est vraisemblablement lié à une nouvelle protéine (chapitre VII). Il devient alors capable de dévier le métabolisme cellulaire : blocage de la monoamine oxidase (200), altération du métabolisme du glycogène, de l'acide desoxyribonucléique, de l'acide ribonucléique, de la choline et des phosphatases (236).

(.) 92 - 94 - 121 - 151 - 173 - 226 - 236 - 239 - 295 - 315 - 380.

Ces réactions pourraient être inhibées par l'A.T.P. (236) ; le fer serait, en outre, capable d'induire une prolifération du tissu conjonctif (408) : soit par excitation des fibroblastes (254), soit par oblitération des vaisseaux rétiniens (407), soit par destruction d'un facteur antifibroblastique présent dans le corps vitré (17), soit en facilitant la formation de facteurs fibroblastiques à partir de la rétine dégénérée.

Ce schéma : fer héminique, fer libre dans les macrophages, fer protéinique de réserve dans le cytoplasme des cellules, est-il le seul possible ? Ne peut-il exister un passage direct de la forme héminique à la forme protéique intra-cellulaire ? Dans cette hypothèse, ne serait-ce pas à la forme chimique du fer dans le cytoplasme qu'il faudrait attribuer les perturbations métaboliques et non pas au fer seul ? L'extinction de l'E.R.G. dès le premier jour (chapitre VIII) et la précocité de la réaction cellulaire après injection d'hémoglobine, méritent une certaine attention. Des travaux actuellement en cours tentent de vérifier ces mécanismes.

CHAPITRE VII

BIOCHIMIE DU FER APRES HEMORRAGIE INTRA-OCULAIRE

- = - = - = - = - = - = - = -

Comme nous venons de le voir, le fer est tenu pour responsable de la plupart des lésions observées après une hémorragie intravitréenne. On considère généralement que ce métal, qui provient de la dégradation de l'hémoglobine, est mis en réserve dans les tissus de l'oeil sous forme de ferritine ou d'hémosidérine.

Cette affirmation est habituellement déduite d'observations histologiques dans lesquelles le fer est coloré par différents réactifs. Mais si ces derniers sont capables de teinter le fer libre ou celui qui est lié à la molécule de ferritine, ils restent sans effet sur les autres formes : héminique ou sidérophylique. Cette étude a pour but de découvrir la forme sous laquelle se trouve le fer cellulaire au moment où apparaissent les modifications histologiques. L'iris a été choisi parce qu'il est le seul tissu oculaire à pouvoir être obtenu facilement sans danger de souillure vitréenne. Son aptitude à retenir le fer est un autre avantage (79 - 295). L'étude biochimique a été effectuée 30 jours après l'injection de sang total ou de la solution d'hémoglobine pour deux raisons : - La courbe de disparition du Fer 59 après hémorragie expérimentale ou injection d'hémoglobine décelait un plateau entre le 30ème et le 55ème jour (plateau qui évoquait l'apparition d'une phase de relative stabilité dans le métabolisme intra-oculaire du fer). - L'étude histologique révélait des altérations cellulaires 30 jours après la création d'un caillot de sang total.

MATERIEL -

- Résine D.E.A.E. cellulose.
- Tampon phosphate monopotassique en solution molaire.
- Fer 59 préparé par le Département des Radio-Eléments du C.E.A.

METHODES -

Vingt animaux ont été préparés d'une façon identique à celle utilisée pour l'étude isotopique de l'évolution (Chapitre IV). Huit reçurent une injection intravitréenne de sang total homologue marqué par le fer 59. Douze, une injection d'hémoglobine homologue à 60 % marquée par le même radio-isotope. Au 30ème jour, après sacrifice des animaux par embolie gazeuse, les iris sont isolés et lavés. Après broyage et centrifugation, le culot, composé du broyat de tissu irien, est recueilli et concentré sous vide à basse température. Il est alors centrifugé et repris par 3 ml de tampon (phosphate monopotassique en solution molaire) additionnés d'une petite quantité d'hémoglobine fraîche marquée par le fer 59. Le mélange est chromatographié sur colonne de D.E.A.E. cellulose. Le liquide d'élution est recueilli par fractions de 3 ml. Chaque échantillon est ensuite compté un temps suffisant dans un scintillateur à cristal creux d'iodure de sodium activé au thallium. La courbe de l'activité mesurée est alors comparée à celle de la solution d'hémoglobine ajoutée au mélange, et à celles des solutions témoins : d'hémoglobine, de sidérophyline et de ferritine, étudiées par la même méthode.

RESULTATS -

On observe l'apparition d'un pic d'activité qui débute au 12ème tube, est maximum au 16ème tube et disparaît dans le 18ème tube. L'examen de la figure n° I A et B montre que ce pic est différent de ceux de l'hémoglobine, de la sidérophyline et de la ferritine chromatographiées dans les mêmes conditions. Il correspond exactement à celui obtenu avec une protéine porteuse de fer (X 1) en cours de caractérisation (220 - 247 - 248 - 291).

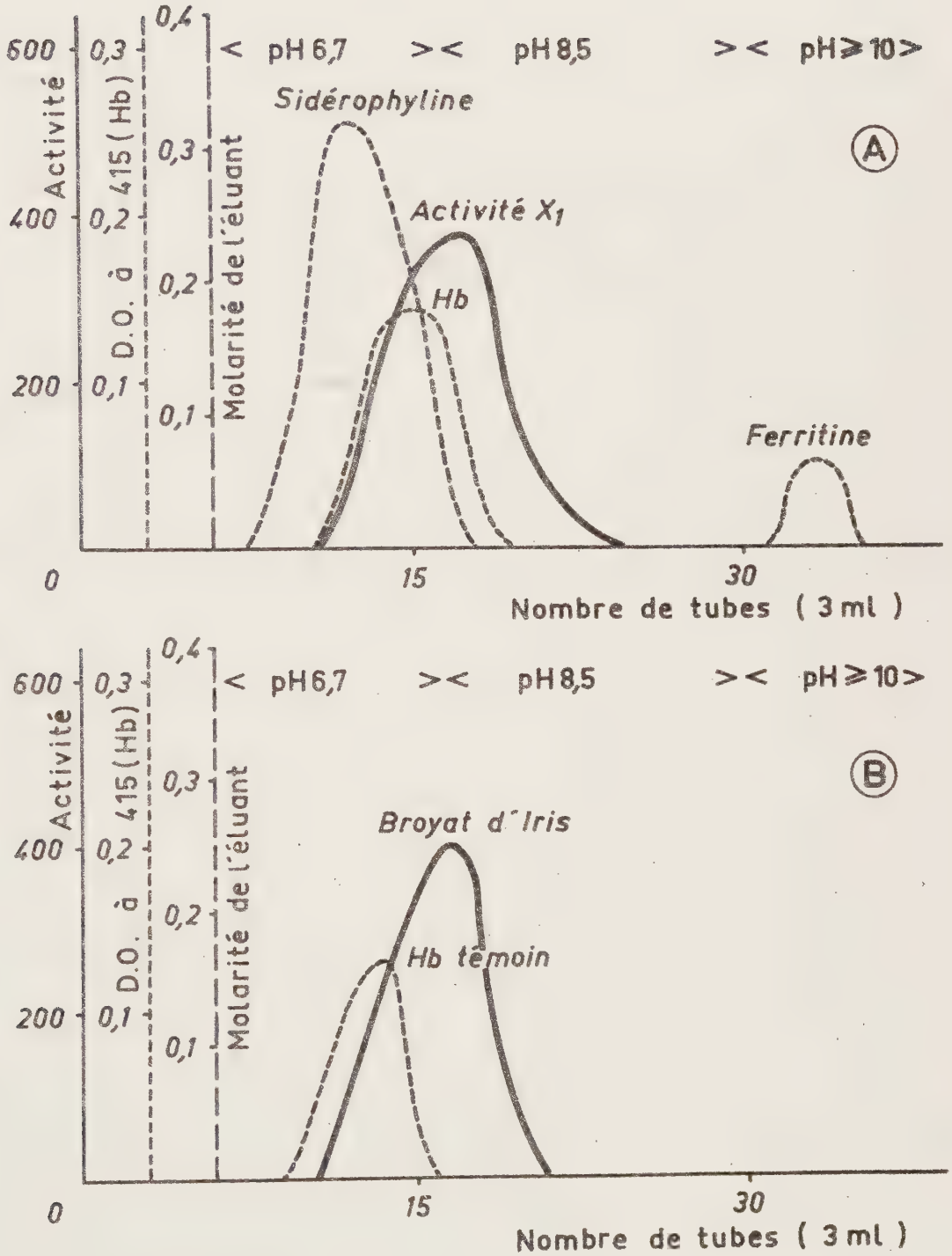
DISCUSSION ET CONCLUSION -

De la comparaison des figures I A et I B il ressort que les pics correspondant à la sidérophyline et à la ferritine font totalement défaut dans le chromatogramme du broyat d'iris. Trente jours après une hémorragie expérimentale, la sidérophyline et la ferritine qui pourraient se trouver dans le tissu irien n'ont pas fixé le fer provenant de cette hémorragie. Il existe, par contre, un pic d'activité X 1 (fig. I B), correspondant à un compartiment non héminique qui interviendrait dans le transfert et peut-être le stockage du fer entre la sidérophyline plasmatique et les sites d'utilisation de ce métal (synthèse de l'hème) (63 bis). Ce pic possède un comportement chromatographique, électrophorétique et une absorption spécifique différents de ceux des grands compartiments déjà connus, sidérophyline et ferritine.

La mise en évidence, au 30ème jour, d'une fraction non héminique, n'implique pas l'affirmation d'un état définitif. Le fer (X 1) peut, dans les jours et les mois qui suivent, se fixer sur une molécule de ferritine ou être réutilisé dans la synthèse de l'hème. Le fait important démontré par cette étude est qu'au moment où l'élimination du fer post-hémorragique décrit un plateau qui coïncide avec l'apparition de lésions histologiques, le fer se trouve dans l'iris, incorporé à la fraction X 1.

Fig. n° I A - Place des différents pics correspondant à la sidérophyline, à l'hémoglobine, à la protéine X_1 et à la ferritine.

Fig. n° I B - Place des pics obtenus avec le broyat d'iris et à l'hémoglobine témoin.


A
< pH 6,7 >< pH 8,5 >< pH ≥ 10 >
Sidérophyline
Activité X1
Hb
Ferritine
Activité
D.O. à 415 (Hb)
Molarité de l'éluant
600
400
200
0,4
0,3
0,2
0,1
0
15
30
Nombre de tubes (3 ml)
B
< pH 6,7 >< pH 8,5 >< pH ≥ 10 >
Broyat d'Iris
Hb témoin
Activité
D.O. à 415 (Hb)
Molarité de l'éluant
600
400
200
0,4
0,3
0,2
0,1
0
15
30
Nombre de tubes (3 ml)

C H A P I T R E VIII

ETUDE DE L'ELECTRORETINOGRAMME

DANS LES HEMORRAGIES INTRAVITREENNES EXPERIMENTALES

Les modifications histologiques observées au chapitre VI devant avoir une traduction électrorétinographique, nous avons étudié l'évolution des tracés après création d'un caillot de sang total ou injection d'une solution d'hémo-globine.

MATERIEL ET METHODES -

MATERIEL.

- Electrorétinographe Elema Schonander,
- Photo-stimulateur Apelimex,
- Boite têtière (Matériel radiologique),
- Electrode oculaire (L.O.R.) Diamètre scléral : 19 mm x 17 mm, Diamètre cornéen : 13 mm.
- Texton (Whit),
- Lapins pesant 2 kg à 2, 500 kg,
- Xylocaïne 1 %,
- Mébubarbital sodique Abbott.

METHODES.

Les lapins sont préparés pour l'enregistrement électrorétinographique de la façon suivante : après anesthésie générale par 0, 30 g/kg de poids de Mébubarbital injecté dans la veine marginale de l'oreille, on infiltre 2 ml de Xylocaïne à 1 % sous la peau de la région médiane de la tête. Cette dernière est ensuite incisée longitudinalement sur 5 à 7 cm, de la partie postérieure du renflement de l'orbite jusqu'à un point situé à 1, 5 cm au-dessus du nez ; l'os est mis à nu à l'aide d'une rugine. On visse alors 4 microélectrodes : 2 en avant, de part et d'autre de la ligne médiane à 2 cm du nez ; les 2 autres à la partie postérieure du crâne, au niveau du renflement de l'orbite, symétriques par rapport à la ligne médiane. Ces quatre électrodes sont ensuite reliées à une boite têtière placée sur le méplat situé entre les deux orbites et fixée grâce au ciment Texton. La peau est suturée au fil de lin.

L'enregistrement de contrôle est effectué trois jours après. L'électrode oculaire posé sur la cornée anesthésiée du lapin, l'oeil étant à 10 cm de la source lumineuse, il reçoit à cette distance un éclairement égal à 300 lux.

L'oeil gauche servant de témoin, l'oeil droit reçoit 0, 25 ml de sang (autologue ou homologue), ou 0, 25 ml d'une solution d'hémoglobine homologue à 60 %, 40 %, 20 %, 10 % ou 5 % préparée selon la méthode déjà décrite. Les enregistrements sont faits respectivement après 24 h, 3 jours, 5 jours, 7 jours, 10 jours, 15 jours, 20 jours, 25 jours, 30, 40 et 60 jours.

RESULTATS -

1) EVOLUTION DES TRACES APRES INJECTION DE SANG TOTAL.

Aucune différence n'est décelable entre les tracés droit et gauche des cinq animaux d'expérience jusqu'au 20ème jour. A partir du 25ème jour et jusqu'à la fin de l'expérimentation (60ème jour), on constate sur les tracés droits une diminution d'amplitude d'environ 50 % par rapport aux tracés de l'oeil témoin (tableau I). Il n'y a pas de différence sensible entre les yeux ayant reçu du sang autologue et ceux injectés avec du sang homologue.

AMPLITUDE DES TRACES O.G. (contrôle)		AMPLITUDE DES TRACES O.D. (injecté)	
Moyenne (.) (microvolts)	Ecart extrême (microvolts)	Moyenne (.) (microvolts)	Ecart extrême (microvolts)
225	180 - 260	115	90 - 160

(.) Moyenne de 25 mesures.

TABLEAU I - Comparaison entre l'amplitude des tracés électrorétinographiques des yeux de contrôle et des yeux injectés, entre le 25ème et le 60ème jour d'évolution.

2) EVOLUTION DES TRACES APRES INJECTION D'UNE SOLUTION D'HEMOGLOBINE à 60 %.

Eteints dès le lendemain chez les trois sujets d'expérience, les tracés des yeux injectés sont restés identiques pendant deux mois.

3) INFLUENCE DE LA CONCENTRATION EN HEMOGLOBINE DE LA SOLUTION INJECTEE -(Tableau II).

Peu diminué par la solution d'hémoglobine à 5 %, le tracé s'aplatit davantage pour une solution à 10 % et s'éteint complètement avec les solutions à 20 %, 40 % et 60 %.

4) CONTROLE ELECTRORETINOGRAPHIQUE ET HISTOLOGIQUE APRES 7 MOIS d'EVOLUTION.

Dix yeux ont été examinés de ce double point de vue.

. Huit avaient reçu une injection de sang total.

- La rétine du premier présentait un aspect normal à l'examen ophtalmoscopique mais le tracé E.R.G. était subnormal. Sur la coupe histologique on observait une discrète altération de la couche des récepteurs (chapitre VI, photo VI, flèche).

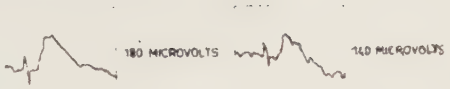
- L'examen de la rétine du second était rendu impossible par la présence de masses blanchâtres intravitréennes. L'E.R.G. était éteint et l'histologie révélait une rétinite proliférante (chapitre VI, photo X).

- L'examen de la rétine du troisième ne fut pas possible en raison d'une cataracte blanche totale ; l'E.R.G. ne donnait aucune réponse électrique aux stimulus lumineux. L'examen histologique révélait un aspect kystique de la rétine évoquant la dégénérescence de cette dernière (chapitre VI, photo IX).

Tableau II - Influence de la concentration de la solution d'hémoglobine injectée sur le tracé électro-rétinographique.

ERG AVANT INJECTION
(5%)

INJECTION DE 0.25 ml



D' UNE SOLUTION D' HEMOGLOBINE

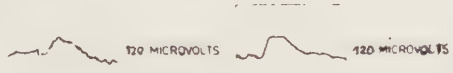
A 5 %

OG (CONTROLE) OD

1 m/m = 20 MICROVOLTS - DEROULEMENT = 20 m/m SECONDE

ERG AVANT INJECTION
(10%)

INJECTION DE 0.25 ml



D' UNE SOLUTION D' HEMOGLOBINE

A 10 %

OG (CONTROLE) OD

1 m/m = 20 MICROVOLTS - DEROULEMENT = 20 m/m SECONDE

ERG AVANT INJECTION
(20%)

INJECTION DE 0.25 ml

D' UNE SOLUTION D' HEMOGLOBINE

A 20 %

OG (CONTROLE) OD

1 m/m = 20 MICROVOLTS - DEROULEMENT = 20 m/m SECONDE

ERG AVANT INJECTION
(40%)

INJECTION DE 0.25 ml

D' UNE SOLUTION D' HEMOGLOBINE

A 40 %

OG (CONTROLE) OD

1 m/m = 20 MICROVOLTS - DEROULEMENT = 20 m/m SECONDE

ERG AVANT INJECTION
(60%)

INJECTION DE 0.25 ml

D' UNE SOLUTION D' HEMOGLOBINE

A 60 %

OG (CONTROLE) OD

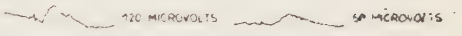
1 m/m = 20 MICROVOLTS - DEROULEMENT = 20 m/m SECONDE

ERG 24 HEURES APRES INJECTION
(5%)

OG (CONTROLE) OD (INJECTE)

1 m/m = 20 MICROVOLTS - DEROULEMENT = 20 m/m SECONDE

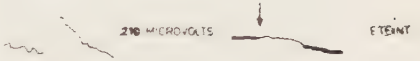
ERG 24 HEURES APRES INJECTION
(10%)



OG (CONTROLE) OD (INJECTE)

1 m/m = 20 MICROVOLTS - DEROULEMENT = 20 m/m SECONDE

ERG 24 HEURES APRES INJECTION
(20%)



OG (CONTROLE) OD (INJECTE)

1 m/m = 20 MICROVOLTS - DEROULEMENT = 20 m/m SECONDE

ERG 24 HEURES APRES INJECTION
(40%)

OG (CONTROLE) OD (INJECTE)

1 m/m = 20 MICROVOLTS - DEROULEMENT = 20 m/m SECONDE

ERG 24 HEURES APRES INJECTION
(60%)

OG (CONTROLE) OD (INJECTE)

1 m/m = 20 MICROVOLTS - DEROULEMENT = 20 m/m SECONDE

- La rétine du quatrième oeil était hyperpigmentée. Dans le vitré il persistait quelques masses blanchâtres. Le tracé E.R.G. était considéré comme subnormal et, à l'examen histologique, on constatait une rétine normale dans son ensemble, excepté quelques zones très limitées de dégénérescence microkystique.

- L'examen ophtalmoscopique du cinquième oeil ne révéla rien de particulier. Le tracé E.R.G. était normal. Malgré cela, on remarquait, sur la coupe histologique, de très discrètes altérations localisées de la couche superficielle de la rétine.

- Les trois derniers yeux étaient strictement normaux, tant des points de vue clinique, qu'électrique et histologique. Tout au plus pouvait-on noter sur quelques préparations la présence de cristaux épars en arrière du cristallin.

. Les deux autres yeux avaient reçu une injection d'hémoglobine homologue à 60 %.

- Dans cette expérience, le vitré restait envahi de voiles blanchâtres gênant l'examen de la rétine. L'E.R.G. était éteint et l'examen histologique révélait un décollement sous-choroïdien dans les deux yeux accompagné d'une dégénérescence kystique de la rétine.

DISCUSSION -

Les études expérimentales consacrées aux incidences des hémorragies intravitréennes sur le tracé électrorétinographique sont peu nombreuses : SETOGAWA et TAMAI (342) démontrent que l'extinctinction de l'onde c , deux semaines après

l'injection intra-vitréenne de vaccin B.C.G. tué, dans un groupe non sensibilisé, était due à la dégénérescence et à l'épaississement de l'épithélium pigmenté de la rétine.

Nous constatons que la solution d'hémoglobine éteint brutalement la réponse électrique de la rétine, mais que cette action est proportionnelle à la concentration de produit injecté. S'agit-il d'une action toxique ou d'une réaction anaphylactique due à une substance homologue ? Le caractère proportionnel de la réponse plaide en faveur de la première hypothèse. Nous avons vu au chapitre VI l'évolution de la lésion rétinienne : oedème puis dissociation des couches superficielles. Ces lésions apparaissent dès le 10ème jour ; l'extinction du tracé électrorétinographique après 24 heures laisse présumer une atteinte très précoce du métabolisme cellulaire. Cette atteinte est plus tardive et moins intense en présence d'un caillot de sang total. Les tracés ne s'altèrent qu'entre le 20ème et le 25ème jour, c'est-à-dire au moment où le caillot étant dissocié et les hématies lysées aux 3/4, une quantité importante d'hémoglobine a pu diffuser dans le vitré et pénétrer les couches rétiniennes.

Jayle, Bayer et Saracco (186) constatent que dans l'hémorragie spontanée, la réponse électrique varie de la normale à l'extinction totale. Après hémorragie traumatique, ils considèrent le pronostic comme désespéré quand deux tracés enregistrés à 15 jours d'intervalle restent éteints.

Il apparaît donc que l'altération du tracé électrique est proportionnelle à la quantité d'hémoglobine présente dans le vitré, c'est-à-dire à l'importance de l'hémorragie.

C H A P I T R E IX

ETUDE CLINIQUE

I. RESULTATS STATISTIQUES

Les études cliniques sur les hémorragies intravitréennes et leur pronostic sont peu nombreuses (28 - 59).

Une partie des critères adoptés par BALMER (28) nous a permis d'étudier le rôle joué par les différentes conditions cliniques sur l'évolution d'une hémorragie intravitréenne.

METHODES -

Cent dossiers provenant de différents Services hospitaliers (.) totalisant 126 yeux atteints d'hémorragie intravitréenne ont été transcrits sur fiches perforées pour permettre leur exploitation. Un certain nombre de ces malades ont été suivis par nos soins pendant des périodes allant de 6 mois à 2 ans. L'étude portait sur : l'âge, l'étiologie, le mode d'installation, les données de l'examen initial, le mode évolutif, la rapidité de récupération de l'acuité visuelle et l'aspect au dernier examen.

(.) Nous remercions Messieurs P. Brégeat, P. Desvignes, E. Joseph et L. Polliot de nous avoir permis de consulter leurs dossiers.

Les données de l'examen initial méritent quelques précisions. L'acuité visuelle paraissait le critère essentiel ; nous avons repris les termes utilisés dans les dossiers :

- perception lumineuse,
- perception des mouvements de la main,
- possibilité de compter les doigts,
- AV = 1/10,
- AV comprise entre 2 et 5/10,
- AV supérieure à 5/10.

La lueur pupillaire est un signe plus difficile à interpréter et très souvent ne permet pas de juger de l'importance du saignement. En effet, il suffit d'une lame rétro-cristallinienne de faible épaisseur pour l'éteindre complètement, tandis qu'un important caillot infero-externe, par exemple, peut laisser subsister, au tout début, une lueur pupillaire partielle.

RESULTATS -

1) REPARTITION DES MALADES SELON LE SEXE ET L'AGE.

56 hommes et 44 femmes (100 dossiers) se répartissent de la façon suivante:

- entre 10 et 20 ans - 8 malades,
- entre 21 et 40 ans - 27 malades,
- entre 41 et 60 ans - 29 malades,
- après 61 ans - 36 malades.

2) ETIOLOGIE.

Parmi les causes directes ou tout au moins les associations, nous avons relevé :

- 6 hémorragies post-opératoires,
- 14 hémorragies post-traumatiques,
- 5 hémorragies accompagnant un décollement de rétine
- 2 choriorétinites,

- 6 périphlébites rétiniennes,
- 1 tuberculose évolutive,
-20 cas d'hypertension artérielle,
-22 malades atteints de diabète,
- 5 maladies sanguines diverses,
- 3 thromboses veineuses rétiniennes,
- 8 malades étiquetés Eales,
- 8 dossiers où aucune étiologie n'a pu être retrouvée.

3) MODE DE DEBUT : UNI OU BILATERALITE, RECIDIVE.

- L'obscurcissement brutal de la vue d'un oeil est le symptôme le plus fréquemment décrit. Il est retrouvé dans 76 % des observations.

- La bilatéralité est moins fréquente mais non négligeable puisqu'elle intéresse près du tiers des malades (31 %). Dans ce groupe nous avons relevé : 6 malades hypertendus, 10 diabétiques et 8 syndromes de Eales.

- Dans le groupe des hémorragies récidivantes qui représentent 30 % du total, 39 % des yeux n'ont récupéré aucune acuité visuelle utilisable. Dans celui des hémorragies uniques on trouve un chiffre proche de 37 %.

4) INCIDENCE DE L'AGE ET DE L'ETIOLOGIE SUR LA RECUPERATION DE L'ACUITE VISUELLE.

Age.

a) de 0 à 20 ans : Il y a 67 % de récupération visuelle. Après un mois d'évolution, 6 acuités dépassent 5/10 tandis que les 4 autres ne dépassent pas 3/10 après 3 mois.

b) de 21 à 40 ans : Il y a 65 % de récupération visuelle. Sur les 22 yeux faisant partie de ce groupe : 8 récupèrent en un mois, 3 en trois mois et 3 en six mois.

c) de 41 à 60 ans : La proportion de récupération visuelle s'abaisse à 52, 5 %. 13 yeux récupèrent en un mois et 7 en trois mois.

d) après 61 ans : Il y a 67 % de récupération visuelle : 2 retrouvent une acuité utilisable en moins d'une semaine, 15 en un mois, 9 en trois mois et 2 en six mois.

Etiologie.

a) Les hémorragies traumatiques ont un pronostic sévère ; 19 % seulement laissent derrière elles une acuité visuelle utilisable.

b) Les hémorragies des hypertendus ont, par contre, un excellent pronostic avec 75 % de récupération visuelle.

c) Les hémorragies des diabétiques sont plus graves avec seulement 53, 5 % d'acuité visuelle égale ou supérieure à 1/10^{e}.

5) RESULTATS EN FONCTION DES DONNEES DE L'EXAMEN INITIAL.

Par les termes de :

- "récupération visuelle" nous entendons qu'après une chute brutale de la vision, l'oeil récupère une acuité supérieure ou égale à 1/10.
- L'expression "retour à l'état antérieur" s'explique d'elle-même ; nous l'avons utilisée pour rendre compte du résultat dans les cas où l'acuité visuelle initiale était mesurable sur l'échelle de Monnoyer.

. Lorsque l'acuité visuelle ne dépasse pas la simple perception lumineuse, il n'y a que 17 % de récupération visuelle.

. Lorsque les malades, immédiatement après le saignement, voient passer la main, on observe 50 % de récupération visuelle.

. Quand ils peuvent compter les doigts, 70 % d'entre eux récupèrent une acuité supérieure ou égale à 1/10.

. Enfin, quand l'acuité initiale est égale ou supérieure à 1/10, on observe 100 % de retour à l'état antérieur.

6) RETINITE PROLIFERANTE.

Observée dans 20 % des yeux examinés, elle fait totalement défaut avant 20 ans ; elle existe dans 15 % des yeux dans le groupe d'âge compris entre 21 et 40 ans ; on la décèle dans 42 % dans celui de 41 à 60 ans ; après 61 ans, elle se manifeste dans 9 % des cas.

Les étiologies retrouvées sont : 1 choriorétinite, 5 périphlébites, 9 diabètes, 3 hypertensions artérielles, 1 thrombose veineuse, 3 syndromes de Eales, enfin 4 étiologies inconnues.

Le rapport entre la récidive des hémorragies et l'apparition de la rétinite proliférante n'est pas établi dans cette étude.

L'importance du saignement initial est plus intéressante à considérer. Dans ce groupe d'observations on retrouve, en effet, 47, 5 % d'acuité visuelle initiale réduite à la perception lumineuse, 10, 5 % limitée au mouvement de la main, 10, 5 % à la possibilité de compter les doigts, alors que, dans 31, 5 %

des cas, l'acuité visuelle est égale ou supérieure à 1/10. Ce dernier chiffre indique que l'importance du saignement n'est pas seule en cause.

L'absence d'acuité visuelle utilisable, c'est-à-dire inférieure ou égale à la possibilité de compter les doigts, accompagne la rétinite proliférante dans 55 % des cas, et dans ce dernier groupe, toutes les acuités visuelles (100 %) sont réduites à la simple perception lumineuse ou au mouvement de la main. Ajoutons enfin que le diabète est l'affection retrouvée le plus souvent (40 %) dans ce dernier groupe.

7) CHEZ L'APHAKE.

Bien qu'il s'agisse d'hémorragies considérées comme graves au début, ne laissant subsister qu'une perception lumineuse, le pronostic est excellent : 8 récupérations visuelles (89 %) sur 9 cas étudiés. Parmi ces 9 observations on relève 6 hémorragies post-opératoires dont : 3 interventions pour cataracte et 3 pour décollement de rétine.

8) GLAUCOME.

L'apparition d'une hypertension oculaire est rare ; elle n'est observée que 6 fois sur 126 yeux (4, 7 %).

DISCUSSION -

Il n'est pas possible de tenter une généralisation à partir d'une étude limitée à 126 yeux, l'imprécision de certains dossiers en réduit encore la valeur, mais la comparaison de cette étude avec celle de BALMER (28) autorise des conclusions plus intéressantes.

L'hémorragie intravitréenne est plus fréquente après 60 ans bien que l'écart reste faible avec les tranches d'âge précédentes. Elles sont plus rares avant 20 ans.

De toutes les causes observées, le diabète (21 %) et l'hypertension (20 %), parfois associées, sont de loin les plus nombreuses. Viennent ensuite les traumatismes avec 14 %, la "maladie de Eales" (15 %) et les autres causes. La fréquence du diabète et de l'hypertension est également soulignée par BALMER (28). Nous ne pouvons mentionner les résultats des examens biologiques qui ont été pratiqués dans un nombre insuffisant de cas mais d'autres auteurs ont signalé chez certains malades atteints d'une hémorragie intravitréenne un abaissement de la résistance capillaire (58 - 230), une augmentation de l'activité fibrinolytique du plasma (270 - 282 - 371), une diminution du nombre des plaquettes (378 - 379), enfin, il a été trouvé dans les urines de quelques sujets atteints de "maladie de Eales", des mucoprotéines anormales (71).

La récidive des hémorragies survient dans 30 % des cas ; chiffre inférieur à ceux de BALMER (28) qui signale 66 % d'hémorragies récidivantes entre 20 et 40 ans et 33 % entre 41 et 80 ans. Nous ne trouvons pas de différence notable entre ces deux groupes. La récupération fonctionnelle dans le groupe des hémorragies récidivantes (61 %) est proche de celle observée dans celui des hémorragies uniques (63 %). Cette constatation est paradoxale et doit être comprise dans le sens que nous avons déjà donné au terme "récupération visuelle". L'imprécision d'un grand nombre d'observations sur l'acuité visuelle antérieure ne nous a pas permis de rapporter la perte de vision subie par l'oeil malade. Il est vraisemblable que, si nous avions pu utiliser ces critères, nous aurions trouvé comme BALMER (28) un pronostic assombri par la récidive.

Les hémorragies traumatiques ont un pronostic très sévère avec seulement 19 % de récupération visuelle. BALMER rapporte un chiffre plus optimiste de 58 %. Ces importantes variations s'expliquent par le petit nombre de cas étudiés. Le pronostic des hémorragies chez le diabétique est meilleur tout en restant sévère avec 53, 5 % de récupération. BALMER est plus pessimiste en donnant un long terme de résorption dans 77 % des cas. Par contre, les hypertendus récupèrent dans 75 % des cas.

Nous constatons également que l'amélioration de l'acuité visuelle est directement en rapport avec l'intensité de l'hémorragie jugée sur l'acuité visuelle initiale ; la proportion des malades ayant retrouvé une acuité visuelle utile est à peu près la même dans les deux statistiques et augmente régulièrement au fur et à mesure que l'examen initial est meilleur.

Les remarques faites au sujet de la rétinite proliférante concordent avec celles de BALMER qui trouve 14 % de sujets atteints avec 50 % d'acuité visuelle réduite à la possibilité de compter les doigts. Il souligne aussi le rôle du diabète dans l'apparition de cette rétinite proliférante. Cependant, cette dernière est liée, dans notre étude, à l'intensité de l'hémorragie initiale, tandis que pour BALMER, seule la récidive intervient.

En conclusion, le point essentiel qui se dégage de ces travaux est la relation directe existant entre l'importance de l'hémorragie et la sévérité du pronostic.

II. FORMES CLINIQUES DES HEMORRAGIES INTRAVITREENNES.

Les résultats statistiques montrent que l'importance de l'hémorragie conditionne le pronostic du saignement intravitréen.

Nous allons décrire maintenant l'évolution clinique de trois types d'hémorragies intravitréennes (H.I.V.), de petite, de moyenne et de grande abondance sans préjuger de l'étiologie. Nous envisagerons secondairement les étiologies puis les modifications que peuvent apporter au tableau évolutif les différentes circonstances dans lesquelles les H.I.V. apparaissent.

A - HEMORRAGIE DE MOYENNE ABONDANCE.

Il s'agit d'un sujet en bonne santé apparente qui, brutalement, a constaté une pluie de suie devant un oeil suivie rapidement d'une baisse de l'acuité visuelle.

L'examen de l'oeil malade, au début, révèle :

- une acuité visuelle réduite à la perception des mouvements de la main,
- la lueur pupillaire est souvent éteinte, mais le réflexe photomoteur est conservé,
- la conjonctive, le segment antérieur de l'oeil et le cristallin sont normaux,
- le champ visuel est normal,
- l'oeil n'est pas hypertendu,
- la rétine est difficilement visible, son examen dépend de la topographie du caillot. Le faisceau de l'ophtalmoscope éclaire un vitré dont une partie apparaît noire, parfaitement opaque. Dans certains cas, cependant, un caillot inférieur laisse voir la rétine supérieure où l'on recherchera des lésions vasculaires ou l déchirure rétinienne.

Cet examen est insuffisant. Il faut, après avoir dilaté la pupille, étudier le vitré avec un verre de contact. On découvre alors, en un endroit variable de la loge vitréenne, une masse rougeâtre, assez bien limitée, entourée d'un discret halo rosé. Le reste du vitré, quand la position du caillot permet son examen, n'apparaît pas altéré.

Au cours de l'examen de l'oeil congénère, on recherche tout particulièrement une lésion rétinienne qui pourrait orienter le diagnostic.

Il s'agit donc d'une hémorragie intravitréenne unilatérale. La présence d'une masse rouge dans le vitré élimine provisoirement le diagnostic de décollement de la rétine.

L'interrogatoire recherche :

- des antécédents oculaires : apparition de "mouches volantes" de grandes dimensions lentement régressives ;

- des antécédents généraux : épistaxis prolongé, saignement facile ou épisode fébrile récent.

L'examen clinique précise :

- l'état du coeur,
- de la tension artérielle,
- de la circulation périphérique,
- l'existence d'angiomes cutanés,
- l'état du foie et de la rate,
- et recherche d'un éventuel trouble neurologique.

Les examens complémentaires cherchent à déceler :

1. Un trouble de l'hémostase par :
   - le temps de saignement par la méthode d'IVY,
   - la résistance capillaire, fréquemment abaissée chez ces malades,
   - la numération des plaquettes,
   - la rétraction du caillot sur sang total,
   - le temps de coagulation (LEE et WHITE).

   Cette exploration peut être complétée par :
   - un temps de Quick,
   - une consommation de prothrombine,
   - un temps de thrombine,
   - un dosage de fibrinogène.

2. Un trouble endocrinien = glycémie et hyperglycémie provoquée.
3. Une maladie sanguine par la numération globulaire.
4. Une infection :
   - cuti-réaction,
   - vitesse de sédimentation,
   - radiographie pulmonaire,
   - enquête virologique,
   - réaction sérologique de la syphilis.
5. Enfin, une affection focale par l'examen dentaire et O.R.L.

L'échographie tente d'apprécier l'importance du caillot jugée sur la grandeur du pic situé entre celui du cristallin et celui de la sclère (259) et l'électrorétinogramme, normal à ce stade, servira de témoin pour les tracés ultérieurs.

Evolution.

Dans les jours qui suivent, la totalité du corps vitré se teinte en rose. La rétine est absolument invisible. A l'examen au verre de contact, on devine plutôt qu'on ne voit la masse intravitréenne qui change de forme.

Au début de la deuxième semaine, des bandes jaunâtres envahissent le vitré tandis que le caillot s'amenuise et change de couleur, devenant blanchâtre par plages. Dans un certain nombre de cas le caillot à disparu. Le vitré est parcouru de grandes bandes jaunâtres, véritables voiles, flottant avec les mouvements du globe (88). C'est souvent vers cette époque qu'apparaît un phénomène spécial différent du tyndall du vitré, caractérisé par un semis de fines particules très brillantes dans le faisceau de la lampe à fente (88), étincelantes même, véritable synchisis étincelant, mobile avec les mouvements du globe. Les voiles blanchâtres remplissent la totalité du vitré (38, 198, 367, 393bis). Quand le caillot initial persiste, on remarque quelques zones rouges, de petite dimension, contrastant avec l'aspect blanchâtre de l'ensemble.

Puis, progressivement, l'acuité visuelle remonte, le malade devient capable de compter les doigts ; il voit bientôt 1/50, puis 1/20, vers la fin du deuxième mois l'acuité atteint souvent et peut même dépasser 1/10ème.

Dans le vitré, il persiste toujours des particules brillantes, mais les voiles se raréfient, ils laissent deviner la rétine à l'extrême périphérie. Il n'y a plus trace du caillot initial.

Le tracé électrorétinographique est légèrement diminué par rapport à celui de l'oeil congénère.

Vers le troisième mois, l'acuité visuelle atteint 3 à 4/10ème, les particules brillantes sont moins nombreuses, les voiles blanchâtres s'effilochent. La rétine redevient partiellement visible, on distingue nettement la papille.

S'il ne survient pas de récidive, cette évolution favorable se poursuit. Le malade peut récupérer une acuité normale. Souvent, pendant des mois, voire des années, persistent dans son vitré quelques filaments qu'il décrit comme une "grosse mouche" mobile avec tous les mouvements du globe mais qui ne gêne pas sa vision.

B. HEMORRAGIE DE PETITE ABONDANCE.

Le début est toujours brutal ; le malade perçoit une tache grise puis un brouillard qui obscurcit sa vue.

A l'examen, dans les premières heures,

- l'acuité visuelle se limite à la possibilité de compter les doigts à 30 cm. La lueur pupillaire est variable, tantôt éteinte, souvent conservée. Le réflexe photomoteur est présent, le segment antérieur normal.
- Il n'y a pas d'hypertension oculaire.
- Le champ visuel est normal.
- L'examen du fond d'oeil est rendu difficile par la présence d'une masse intravitréenne noirâtre qui ne permet qu'une observation partielle de la rétine. Examiné avec un verre de contact après dilatation pupillaire on découvre dans le vitré un caillot flottant avec les mouvements du globe.

L'examen de l'oeil congénère oriente dans certains cas le diagnostic.

L'interrogatoire précise :

les antécédents oculaires et généraux.

L'examen clinique recherche un symptôme caractérisé. L'échographie pourrait préciser l'importance de ce caillot : petite onde traduisant une formation de faible volume. L'électrorétinogramme est normal.

L'évolution est généralement plus rapide. L'acuité visuelle remonte, la masse vitréenne change rapidement de couleur, devient grise puis blanchâtre, se dissocie pour former des flocons de taille variable.

La rétine redevient rapidement visible à travers les masses blanchâtres du vitré. On peut découvrir une cause locale : thrombose veineuse, hémorragie rétinienne ou décollement de rétine. Le tracé électrorétinographique est normal et le restera.

Après un mois et souvent plus tôt, l'acuité dépasse 1/10ème et revient à l'état antérieur en moins de deux mois.

Il existe des Formes minimes très rapidement régressives ou, après une chute brutale de l'acuité visuelle, cette dernière revient à la normale en 8 à 15 jours.

C. HEMORRAGIE DE GRANDE ABONDANCE.

Soudainement, le malade est gêné par un trouble visuel unilatéral important, tout au plus conserve-t-il une perception lumineuse.

Lorsqu'il consulte, l'examen révèle :

- une lueur pupillaire variable, le plus souvent complètement éteinte, dans quelques cas, il persiste une lueur partielle ;
- le réflexe photomoteur est conservé ;
- la conjonctive et le segment antérieur sont normaux ;
- le champ visuel est difficile à déterminer ;
- la tension oculaire est normale ;
- l'examen de la rétine est rarement possible et dépend de la topographie du caillot.

L'examen avec le verre de contact sous mydriase découvre une masse rouge sombre, totalement opaque aux rayons.

L'oeil congénère est examiné soigneusement, on précise l'acuité visuelle et l'état du fond d'oeil.

L'interrogatoire et l'examen clinique recherchent les données déjà envisagées de même que les examens biologiques.

L'échographie effectuée le plus tôt possible tente de déterminer le volume du caillot.

L'évolution.

Au début, elle est semblable à celle d'une hémorragie de moyenne abondance. Cependant, le caillot est plus long à disparaître. Pendant très longtemps (2 mois), il persiste de petites zones rouges au milieu de la masse blanche qui diminue lentement de volume.

Dès la fin de la première semaine, le vitré est envahi de voiles blanchâtres et de particules brillantes. Cet aspect, apparu très tôt, est quasi définitif.

L'E.R.G. s'éteint, l'acuité visuelle reste limitée à une vaste perception lumineuse.

FORMES ETIOLOGIQUES.

On distingue des causes locales et des causes générales.

A. Causes locales.

1. Les causes vasculaires.

a) la périphlébite rétinienne (54 - 67 - 117 - 144) qui serait souvent accompagnée de polyglobulie (82).

b) Les thromboses veineuses (56 - 57 - 67).

c) Les thromboses artérielles (286).

d) L'angiomatose rétinienne diffuse (67 - 86 - 286).

2. Les traumatismes.

Les hémorragies intravitréennes accompagnent souvent les plaies perforantes et sont généralement graves (67 - 81 - 266 - 267). Les lésions associées assombrissent le pronostic. Dans les traumatismes non perforants mais directs, c'est le plus souvent une hémorragie d'origine ciliaire. Elles sont plus rares dans les traumatismes indirects. S'il existe un corps étranger, l'hémorragie intravitréenne peut parfois se produire au cours de l'extraction de ce dernier ou dans les suites opératoires.

3. Les interventions chirurgicales.

Les hémorragies intravitréennes peuvent s'observer au cours ou dans les suites opératoires des interventions pour cataracte, décollement de rétine et, plus rarement, antiglaucomateuses. La photocoagulation peut être suivie de saignement profus (135bis).

4. Les H.I.V. au cours du décollement de rétine.

Elles le précèdent souvent (286) ou l'accompagnent (218 - 340 - 368) mais comme nous venons de le voir, elles peuvent survenir dans les suites opératoires (287) et même tardivement (102). Citons un cas d'hémorragie

accompagné d'un décollement de rétine apparu au cours d'une plongée sous-marine (264). Nous rapprochons de ces causes les hémorragies secondaires à une déchirure sans décollement (67).

5. Causes plus rares.

a) Tumeur : on a décrit un cas de mélanome malin de la choroïde ayant abouti à une H.I.V. (140).

b) - Rétinoschisis juvénile.
- dégénérescence disciforme (67).

B. Causes générales.

Les deux principales étiologies d' H.I.V. sont : le diabète et l'hypertension.

1. Hémorragies intravitréennes des diabétiques.

Elles ne sont pas toujours l'apanage des diabétiques anciens (311) bien qu'elles soient plus fréquentes chez ces derniers. On les observe également au cours des diabètes légers et même dans les états paradiabétiques (158 - 278 - 279), seule l'épreuve d'hyperglycémie provoquée permet d'en faire la preuve. Généralement associées à des hémorragies rétiniennes et volontiers récidivantes, leur pronostic est réservé. L'apparition d'un glaucome hémorragique est une éventualité des plus redoutées, son pronostic est très sévère.

2. Hémorragies intravitréennes des hypertendus.

Chez les sujets jeunes elles surviennent surtout dans les hypertensions sévères à maximum élevé ou lors d'une poussée tensionnelle brutale. Chez les malades plus âgés, l'artériosclérose associée les rend plus fréquentes (67).

3. Hémorragies intravitréennes d'origine hématologique.

a) par troubles de l'hémostase :

Il peut s'agir de :

- thrombopénie (378 - 379)
- fragilité vasculaire (58 - 230)
- hémophilie (62)

b) au cours des hémopathies malignes (E.M.C.)

c) au cours des hémoglobinopathies et, en particulier, dans l'anémie à hématies falciformes (148 - 160 - 163 - 168 - 184 - 194) où le tableau clinique s'enrichit parfois d'autres manifestations qui seraient caractéristiques de cette maladie, tortuosité des veines, oblitération des artérioles et des veinules, dépôt lipidique, cicatrice pigmentée choriorétinienne en forme de disque (397).

d) hémorragies intravitréennes au cours d'anémies d'origines diverses

e) au cours de polyglobulies (286).

4. Hémorragies intravitréennes d'origine vasculaire.

- artériosclérose (267,- 286)
- maladie de Buerger (279bis)
- maladie de Takayashu (263).

5. Hémorragies intravitréennes d'origine neurologique.

Elles peuvent accompagner :

a) une hémorragie sous-arachnoïdienne (83 - 126 - 241 - 411)

b) une hémorragie méningée (48)

c) la sclérose en plaques (2 - 108 - 109 - 134).

Enfin, on a décrit des hémorragies intravitréennes accompagnant des ruptures d'anévrisme intra-crânien (304), d'anévrisme de l'artère communicante postérieure (388).

d) au cours de l'hypertension intra-crânienne (286)

e) dans les suites d'un traumatisme crânien (286).

6. Hémorragies intravitréennes d'origine infectieuse.

a) la tuberculose, quel que soit son stade ou sa localisation : pulmonaire (292) ou annexielle (55).

b) La maladie de BESNIER BOECK SCHAUMANN (279bis).

c) Les virus.

Il peut s'agir :

- de rickettsiose (52 - 80 - 240)
- de maladie de BEHCET (64)
- des oreillons (101)

d) La toxoplasmose (286)

e) La fièvre typhoïde

f) Parmi les parasitoses (120), on a relevé des hémorragies intravitréennes au cours de :

- l'amibiase (114)
- d'une atteinte par le Trichocéphale (150)

g) au cours des affections focales :

- amygdalites chroniques (118)
- sinusites
- dentaires

h) enfin, la syphilis plus rare aujourd'hui (286).

7. Des hémorragies intravitréennes ont été observées dans un certain nombre de maladies ou sont apparues dans certaines circonstances particulières :

- Hémorragie intravitréenne néonatale (68 - 250)
- fibroplasie rétro-lentale (57)
- hémorragie intravitréenne au cours de réactions allergiques (242)
- Avitaminose C (162)
- Insuffisance lutéale (389)

- au cours des collagénoses (183 - 189 - 285)
- par auto-anticorps (206)
- par troubles endocriniens (286).

Citons encore les hémorragies intravitréennes apparues après éblouissement (35), exposition aux radiations atomiques (166 - 229 - 387) ou radiothérapie (130).

Enfin, un certain nombre d'hémorragies intravitréennes restent sans diagnostic étiologique.

FORMES EVOLUTIVES.

L'évolution d'une hémorragie intravitréenne est essentiellement liée à l'importance du saignement initial mais le schéma évolutif donné au début peut être modifié . par :

1. l'apparition d'une hémorragie intravitréenne dans l'oeil congénère, surtout fréquente chez le diabétique ;

2. des récidives qui, si elles sont très rapprochées, aggravent le pronostic. Chez le sujet jeune, les formes bilatérales et récidivantes sont souvent rattachées à la Maladie de EALES ;

3. des complications qui peuvent survenir :
   - la rétinite proliférante qui apparaît généralement après des hémorragies importantes ou récidivantes, est plus fréquente chez les diabétiques. L'examen clinique découvre, outre des opacités intravitréennes qui peuvent persister, des voiles jaunâtres qui semblent prendre naissance à la rétine et plus particulièrement à la région papillaire. Ces voiles sont parfois

parcourus de néovaisseaux. Cette rétinite proliférante entraîne généralement une acuité visuelle basse.

- Le décollement de la rétine peut succéder à une hémorragie intravitréenne plusieurs mois après cette dernière ; les modifications du vitré, l'existence de brides rétino-vitréennes semblent être à l'origine de ces décollements.

- Le glaucome (127bis), complication assez rare, survient plusieurs mois, voire plusieurs années après l'hémorragie initiale ; seule, son unilatéralité permet de le rattacher à cette dernière.

- La cataracte se localise au début à la cristalloïde postérieure.

FORMES SELON LE TERRAIN.

- Chez l'aphake (322bis), en clinique humaine, si le temps de résorption n'est pas raccourci, la récupération visuelle semble supérieure à celle des sujets ayant gardé leur cristallin. L'imprécision totale sur l'importance du caillot initial, faute d'échogramme systématique, ne permet pas de comparer les hémorragies intravitréennes chez les aphakes et chez les sujets normaux.

-L'hémorragie intravitréenne peut survenir au cours d'un traitement anticoagulant, FRANCOIS rapporte un cas d' H.I.V. apparu chez un myope au cours d'un tel traitement.

- L'extraction de la cataracte peut être suivie d'hémorragie intravitréenne susceptible d'entraîner secondairement un décollement de la rétine. L'hémorragie expulsive est un phénomène rare, il est suivi généralement d'une perte totale de la vision.

FORMES ASSOCIEES.

- à un hyphéma,
- à une iridocyclite.

FORMES TOPOGRAPHIQUES.

L'hémorragie intravitréenne est due à l'invasion du vitré par du sang qui provient soit de la rupture d'un vaisseau rétinien, soit de celle d'un vaisseau du corps ciliaire. Si, à l'intérieur même du corps vitré, la topographie initiale du caillot ne semble pas avoir d'importance sur l'évolution ultérieure (Chapitre V), il n'en est pas de même des hémorragies qui envahissent l'espace rétro-vitréen situé entre le corps vitré décollé et la rétine (93 - 368bis). Dans le liquide sous-rétinien, le sang se comporte comme dans l'humeur aqueuse aqueuse, il se dilue, la fibrine se rétracte mal, laissant les hématies sédimenter. L'évolution de ces hémorragies est plus simple et plus rapide que celles ayant pénétré dans le vitré (251).

Enfin, citons les hémorragies rétino-vitréennes et choroïdo-vitréennes.

P R O N O S T I C -

Il dépend de la quantité de sang qui a pénétré dans le vitré. Dans les premiers jours, on doit réserver le pronostic :

- quand l'acuité visuelle est réduite à la perception lumineuse,
- quand l'échogramme révèle la présence d'un caillot important.

Dans les jours et les semaines qui suivent, seul l'E.R.G. permet de porter un pronostic.

Un tracé normal ou subnormal et qui le reste fait espérer une bonne récupération fonctionnelle.

Un tracé diminuant progressivement d'amplitude doit faire réserver le pronostic.

Un tracé éteint ne laisse pratiquement aucune chance d'amélioration.

- - -

CONCLUSION

Chez l'homme, les hémorragies intravitréennes, dont la fréquence n'est pas négligeable et le pronostic très réservé dans les formes graves, posent des problèmes pathogéniques et thérapeutiques difficiles. Nous avons cherché à étudier les facteurs de constitution et l'évolution expérimentale de l'hémorragie intravitréenne chez l'animal et nous avons tenté de rapprocher les résultats obtenus des données fournies par la clinique humaine. Cet essai de corrélation est résumé par la planche en couleur (Chapitre V).

La brutale irruption du sang à l'intérieur du vitré est très rapidement suivie de la formation d'un caillot rétracté. Le vitré, bien que dépourvu de tout facteur de coagulation, développe un effet "thromboplastique" suffisant pour raccourcir de moitié le temps de coagulation du sang total en présence de vitré. Ce dernier exerce une action analogue à celle du facteur X activé (Chapitre II).

Dans les jours qui suivent, le caillot diminue peu à peu de volume tandis que le vitré est envahi par une substance rose ocre. Rien, dans le vitré, ne s'oppose à la lyse du caillot. Sans activité lytique directe, ni inhibiteurs de la fibrinolyse, le vitré contient néanmoins une substance analogue au proactivateur plasmatique, susceptible d'être activée par la Streptokinase (Chapitre III).

Cette lyse spontanée est confirmée par l'étude de l'évolution d'un caillot de fibrine radio-iodée (I. 125) qui disparaît du vitré en 20 jours (Chapitre IV). Libérées, les hématies dégénèrent. Après 30 jours, il ne reste plus que 25 % des globules rouges (marqués par Cr 51) initialement injectés. La lyse des hématies est suivie de la libération de l'hémoglobine qui colore le vitré. La dégradation de cette dernière est très rapide, comme en témoigne la disparition du Cr 51 fixé à la molécule de globine (Chapitre IV). 25 % du Fe 59 ainsi libéré sont encore retrouvés dans les tissus oculaires après deux mois d'évolution. Cette proportion est la même quelle que soit la forme d'injection du fer : intraérythrocytaire ou avec l'hémoglobine (Chapitre IV).

Les voiles jaunâtres observés au décours d'une hémorragie intravitréenne proviennent de l'imprégnation du vitré par les produits de dégradation de l'hémoglobine (Chapitre V).

La plupart des histologistes attribuent au fer les lésions rétiniennes constatées après une hémorragie. La similitude entre ces altérations et celles observées au cours de la sidérose oculaire constitue un argument important. La présence de nombreux macrophages chargés de pigments en regard des zones où apparaît un oedème puis une dissociation des fibres nerveuses semble confirmer cette hypothèse (Chapitre VI). Cependant, la rapidité d'apparition des altérations cellulaires après injection d'hémoglobine associée à l'extinction, dès la 24ème heure, de l' E.R.G. (Chapitre VIII) laisse à penser que le fer n'est pas seul en cause. Ne s'agirait-il pas, plutôt, d'une réaction due à la protéine sur laquelle le fer est fixé, celui-ci n'étant qu'un témoin du fait de sa coloration aisée.

Le rôle du fer dans l'apparition d'une sclérose n'est pas discuté exclusivement en Ophtalmologie. Si de nombreux auteurs, parmi lesquels FRUHLING (135ter) en France, attribuent aux dépôts ferriques l'origine des cirrhoses de l'hémochromatose, d'autres considèrent qu'il s'agit d'un processus différent, peut-être d'ordre immunologique, qui conditionne la sclzrose tatouée de pigments ferreux ou ferriques.

Or, dans le tissu irien, 30 jours après une hémorragie expérimentale de sang total, l'étude chromatographique ne retrouve ni sidérophyline ni ferritine, mais une protéine porteuse de fer (X. 1) dont la constitution chimique, imparfaitement connue, est en cours de caractérisation (Chapitre VII).

Peut-on établir un parallélisme entre l'expérimentation et la clinique humaine ? Le vitré humain subit des variations physiques et chimiques avec l'âge (Chapitre I). Les hémorragies n'envahissent pas toujours le citré mais peuvent se limiter à l'espace rétro-vitréen (Chapitre IX). Cependant, la comparaison de l'aspect évolutif chez l'animal et chez l'homme fait apparaître une grande similitude (Chapitres V et IX). Nous observons des lésions histologiques tardives identiques à celles décrites chez l'homme (Chapitre VI). Tous ces éléments associés au fait que l'hémoglobine, ou ses produits de dégradation doivent avoir une action identique sur les rétines animale ou humaine, nous permettent de supposer que l'évolution histochimique des hémorragies intravitréennes de l'homme ne doit pas être très éloignée de celle de l'animal.

Vu, le Président de Thèse :

Paul BREGEAT.

Vu, le Doyen de la Faculté :

Georges BROUET.

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean ROCHE.

B I B L I O G R A P H I E

- A -

1 - ADLER F.H.
Physiology of the Eye
The C. V. Mosby Company, Saint-Louis, 1959

2 - AMALRIC P., BESSOU P.
Hémorragies récidivantes du vitré et sclérose en plaques
Rev. Oto-Neuro-Ophtal., 36, 2, 105-106, 1964

3 - AMSLER M.
Anatomie pathologique du corps vitré
Ann. Oculist. 185, 2, 182, 1952

4 - AMSLER M.
Zur Pathologischen Anatomie des Glaskörpers
Ber. dtsch. Opht. Ges. 57, 178-183, 1952

5 - ANIKINA V.S.
Vestn. Oftal. 2, 79-80, 1963

6 - ANONYME
The Structure of the Eye
Smelser Edit. New-York Academic Press Inc. 1961

7 - APPELMANNS M., BLOCKEEL J.
Examen du vitré au microscope électronique
Bull. Soc. Belge Ophtal. 99, 437-443, 1951

8 - APPELMANNS M., BLOCKEEL J.
Examen du vitré au microscope électronique
Ophthalmologica Basel 124, 5, 297-302, 1952

9 - ASTRUP R., MULLERTZ S.
The Fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity
Arch. Biochem. Biophys. 40, 346, 1952.

10 - AUDIBERT J., ROUGEMONT de J., MANUEL M.
Etude protéique des humeurs vitrée et aqueuse lors d'une dysprotéinémie
Bull. Soc. Ophtal. Fr. 4, 274-276, 1963

11 - AURICCHIO G., TESTA M.
Variazioni del contenuto in esosamina e acido glicuronico nel vitreo e nel cristallino di animali di varia eta
Ann. Ottal. 86, 453-457, 1960

12 - AURICCHIO G., TESTA M.
Sulla presenza di una glicoproteina solubile nel vitreo senile
Ann. Ottal. 86, 12, 651-653, 1960

- B -

13 - BABEL J.
L'Action toxique de l'hémosidérine sur les tissus oculaires
Arch. Ophtal. 24, 5, 405-416, 1964

14 - BALAZS E.A.
Studies on the structure of the vitreous body
Amer. J. Ophtal. 38, I, II, 2I-28, 1954

15 - BALAZS E.A.
Structure of the vitreous gel. - 17° Cong. Intern. 1954
Acta Concil. 2, 1019-1024, 1954

16 - BALAZS E.A.
Chemical composition of aqueous humor and vitreous body of different animal species
Amer. J. Ophthal. 42, I, 137, 1956

17 - BALAZS E.A.
Effect of acid polysaccharides
Report of Retina Foundation, Department of Ophthalmology, Harvard-Medical School, Boston. Mass. 1956

18 - BALAZS E.A., SUNDBLAD L., TOTH L. Z.
The vitreous cells and their role in the formation of the vitreous body.
Amer. J. Ophthal. 45, 2, 291, 1958

19 - BALAZS E.A.
The structure and function of the so called "hyaloid membrane".
Int. Cong. Ophthal. Brussels, september, 8-12, 1958
Acta Conc. Ophthal. II, 1296, 1958

20 - BALAZS E.A., LAURENT T.C., LAURENT U.B.
Studies on the structure of the vitreous body :
Biochemical changes during development
J. Biol. Chemistry, 234, 2, 422-430, 1959

21 - BALAZS E.A., LAURENT T.C., LAURENT U.B.G.,
DE ROCHE, DUNNEY D.M.
Studies on the structure of the vitreous body.
Comparative Biochemistry
Arc. Biochem. Biophys., 81, 464-471, 1959

22 - BALAZS E.A.
Importance of the vitreous body in retina surgery SCHEPENS Ch. L.
c.V. Mosby Company Saint-Louis, 29-57, 1960

23 - BALAZS E.A.
Molecular morphology of the vitreous body "The structure
of the eye" SMELSER G.K.
Academic Press New-York, London, 293-310, 1961

24 - BALAZS E.A.
Volume increase of vitreous body in vitro
Invest. Ophthal., 1, 6, 797, 1962

25 - BALAZS E.A.
Structure physico-chimique du vitré
Ann. Oculist. 195, 3, 229-232, 1962

26 - BALAZS E.A., TOTH L.Z.J. & Coll.
Studies on the structure of the vitreous body. XII
Cytological and histochemical studies on the cortical tissue layer
Exp. Eye Res., 3, 1, 57, 1, 1964

27 - BALAZS E.A TOTH L.Z.J., JUTHEDEN G.M., COLLINS B.A.
Cytological and biochemical studies on the developing
chicken vitreous
Exp. Eye Res., 4, 3, 237-248, 1965

28 - BALMER F.
Zur prognose der Blutungen in den Glaskörper
Ophthalmologica 147, 425-447, 1964

29 - BASTIDE P.
Activités enzymatiques dans l'humeur aqueuse et le corps vitré
Thèse Clermont-Ferrand 1961

30 - BASTIDE P., DASTUGUE G., ROUHER F., TRONCHE P.
Quelques aspects de l'enzymologie de l'humeur aqueuse et du corps vitré
Arch. Ophtal. 22, 3, 245-252, 1962

31 - BASU P.K., CARRE F.
Long-term tissue culture of rabbit vitreous cells.
Exp. Eye Res. 3, 1, 1-4, 1963

32 - BAURMANN M.
Kritische Bewertung elektronenoptischer Untersuchungen am Gläskörper
Graefes Arch. Ophthal. 162, 3, 244-254, 1960

33 - BEAR R.A., HARTROFT W.S. (Toronto)
Intra ocular haemorrhages in wealing rats following a variety of procedure
Amer. J. Ophthal. 60, 6, 1129, 1965

34 - BELL W.N., ALTON H.G.
A brain extract as a substitute for platelet suspension in the thromboplastin generation test
Nature, 174, 880, 1954

35 - BELZ
Hémorragie du vitré quelques instants après un éblouissement. Résorption. Périvasculite généralisée
Bull. Soc. Ophthal.Fr., 48, 5, 313-314, 1948

36 - BEMBRIDGE B.A., CRAWFORD G.N.C., PIRIE A.
Phase-contrast microscopy of the animal vitreous body
Brit. J. Ophtal, 36, 3, 131-142, 1952

37 - BERARDINIS E., BONAVOLONTA G.
Ricerche esperimentali sul passaggio e sulla concentrazione del cortisone nell'umore acqueo e nel vitreo
Rass. ital. ottal 22, 3, 4, 157-167, 1953

38 - BERLINER M.
Slitlamp examination of the vitreous and fundus
Amer. J. Ophthal. 48, 4, 538, 1959

39 - BERMAN E.R.
Isolation of hyaluronic acid in the bovine vitreous body
Acta Biochem. Biophys. 58, 120-122, 1962

40 - BERMAN E.R.
Studies on mucopolysaccharides in ocular tissues
Distribution and localization of various molecular species of hyaluronic acid in the bovine vitreous body
Exp. Eye Res. 2, 1, 1, 11, 1963

41 - BERMAN E.R., MICHAELSON I.C.
The chemical composition of the human vitreous body as related to age and myopia
Exp. Eye Res. 3, 1, 9, 15, 1964

42 - BERMAN E.R.
A Y-globulin in bovine vitreous body
Acta Biochem. Biophys. 83, 1, 27-34, 1964

43 - BEZKONOVAINY et al.
Isolation and practical characterization of transferrine from normal human plasma
Arch. of Biochem. 103, 371, 78, 1963

44 - BIDYADHAR N.K.
Diffuse collagen diseases and their ocular manifestations
Antiseptic, 56, 29-44, 1959

45 - BIGGS R., DOUGLAS A.S.
The thromboplastin generation test
J. Clin. Pathol. 6, 23, 1953

46 - BIGGS R., EVELING. J., RICHARDS G.
The assay of antihemophilic globulin
Brit. J. Haematol. 1, 20, 1955

47 - BLACKSTAD T.W., VEGGE T.
On the ultrastructure of vitreous body filaments
Acta Ophthal.(Kbh) 40, 1, 37-53, 1962

48 - BLANCKAERT M.
Les hémorragies endoculaires et des gaines du nerf optique par hémorragie méningée
Etude histo-pathogénique
Thèse Lille, 1963

49 - BLATT N.
Biochemische und Klinisch experimentale Versuche zur Frage der intraoculären Eisen splittertolerunz
Graefes Arch. Ophthal, 163, 6, 501-517, 1961

50 - BLUMENKRANTZ N.
Uso del cloruro de benzalconio para la determinación cuantitativa del acido hialurónico del cuerpo vítreo
Laboratorio Granada, 29, 527-528, 1960

51 - BLUMENKRANTZ N.
Fraccionamiento alcoholico del ácido hialurónico del cuerpo vitreo
Laboratorio Granada, 31, 351-356, 1961

52 - BONAMOUR G., BONNET M.
Les manifestations oculaires des rickettsioses atypiques et monosymptomatiques
Riv. Ital. Trachoma, 15, 3, 4, 119-144, 1963

53 - BONAVOLONTA A.
La Biomicroscopia del vitreo nella retinite pigmentosa
Ann. Ottal. 77, 15-20, 1951

54 - BONNET P., BELZ et COUADAU
Hémorragies récidivantes rétino-vitréennes et périphlébite de la rétine
Bull. Soc. Ophtal. Fr. 10, 796-799, 1948

55 - BONNET P.
Hémorragie récidivante du vitré et tuberculose annexielle
Bull. Soc. Ophtal. Fr., 7, 766-768, 1951

56 - BONNET P. et BONNET J. L.
Hémorragies massives du vitré secondaires à la thrombose d'une branche de la veine centrale
Bull. Soc. Ophtal. Fr., 6, 442-443, 1955

57 - BONNET
Les hémorragies du vitré secondaires à la thrombose de la veine centrale de la rétine
Bull. Soc. Ophtal. Fr. 2, 314-317, 1956

58 - BONNET M.
L'Appareil oculaire et les maladies de l'hémostase
Conf. Lyon. Ophtal., 73, 3, 4, 1964

59 - BORDAS SALELLAS F.
Recuperacion visual en las hemorragias intraoculares
Ann. Méd. Barcelona, 41, 3, 262-266, 1955

60 - BORELLO C.
Sull'attivita thromboplastinica del corpo vitreo
Rass. Ital. Ottal 25, 1-2, 13-26, 1956

61 - BORELLO C.
Ricerche sul sistema fibrinolitico nel corpo vitreo
Rass. Ital. Ottal. 29, 7-8, 309-315, 1960

62 - BORGES-DIAS A.
Hemorragia vitrea persistente a um estado hemofilico
Rev. med. Aeronautica, 1, 2, 147, 1950

63 - BORUCHOFF S.A., WOODIN A.M.
Viscosity and composition of solutions derived from rabbit vitreous humor
Brit. J. Ophthal, 40, 2, 113-118, 1956

63 - BOTHWELL et al.
Bis
Studies on the Formation of Ferritine in red cell precursors
Jour. of. clin. Invest. 43, 4, 670-680, 1964

64 - BOUZAZ A.
Rapport entre les hémorragies récidivantes du vitré (Maladie de Eales) et l'uvéite récidivante à hypopion (Maladie de Behcet)
Bull. Mem. Soc. Fr. Ophtal. 70, 180-193, 1957

65 - BOYER H.K., SURAN A.A., HOGAN M.J.
Increase of residual protein of bovine vitreous during growth of the eye
Arch. Ophthal. 56, 6, 861-864, 1956

66 - BOYER H.K., SURAN A.A., HOGAN K, SCOTT K.G., Mc EWEN
Studies on simulated vitreous hémorrhages
Arch. Ophthal. 59, 2, 232-234 et 59, 3, 333-336, 1958

67 - BROCKHURST R.J. - SCHEPENS Ch. L.
Vitreous Hemorrhages : Surgical treatment
Amer. J. Ophthal. 66, 3, 327-335, 1961

68 - BROENDSTRUP P.
Ophthalmological experiences in a pediatric department.
Acta ophthal (Kbh), 32, 729-733, 1954

69 - BRUNISH R. ROWEN J.W., RODMAN S., IRVINE
Proteins and hyaluronic acid of beef vitreous humor
Trans. Amer. Ophthal. Soc. 52, 368-387, 1954

70 - BRUNISH R.
Biochemical studies on vitreous stability
Amer. J. Ophthal., 41, 6, 1024, 1956

71 - BUCCI M.G. and BAYDINI B.
Contribution to the study of the cause of recurrent retinovitrea hemorrhage
Survey of Ophthal., 9, 1, 94-95, 1964

72 - BURGER M., FRIEDEL W.
Zur Biomorphose des Glaskörpers
Ztsch. Alternsorf, Dresden 12, 313-325, 1959

73 - BUSACCA A.
Quelques points sur l'anatomie et la pathologie de la chambre postérieure et du corps vitré antérieur
Forsch. & Praxis, 2, 50-64, 1954

74 - BUSACCA A., GOLDMANN H., SCHIFF-WERTHEIMER S.
Biomicroscopie du corps vitré et du fond de l'oeil
Rapport Soc. Fr. Ophtal. 13 Mai 1957
Masson & Cie. Editeurs, Paris 1957

75 - BUSACCA A.
La structure biomicroscopique du corps vitré normal
Ann. Oculist. 191, 7, 477-499, 1958

76 - BUSACCA A.
Alcuni dati sul vitreo normale e patologico studiato al biomicroscopio.
Corso int. Oftal. II, 275-283, 1958

77 - BUSSEY J.L. SHAFER D.M., HUGHES J.A.
Studies on the Antibacterial properties of Human vitreous
Arch. Ophthal. 61, 233, 1959

- C -

78 - CAEN J.
Le temps de Stypven
Path. Biol. 9, I80I, 1961

79 - CALMETTES L., DEODATI F., BEC P.
La biopsie de l'iris dans le diagnostic de sidérose oculaire
Bull. Mém. Soc. Fr. Ophtal. 77, 413-425, 1964

80 - CALMETTES L., DEODATI F., BEC P.
Maladie de Eales et rickettsioses
Arch. Ophtal, 25, 1, 97-104, 1965

81 - CANTOR-REHES I.
Contribution à l'étude des hémorragies rétiniennes et vitréennes dans les contusions oculaires
Thèse Paris 1913

82 - CASANOVAS J., CASTILLO P., FARRERAS P., OLIVELLA A.
Frecuencia de la poliglobulia en la periflebitis retiniana. Consideraciones acerca del tratamiento
Arch. Soc. Oftal. Hisp.-Amer. 22, 12, 1109-1130, 1962

83 - CASTREN J.A.
Pathogenesis and treatment of Terson-syndrome
Acta Ophthal (Kbh), 41, 4, 430-434, 1963

84 - CASTREN J.A., LAAMANEN A.
The resorption speed of intravitreally injected traced proteins
Acta ophthal (Kbh), 41, 6, 689-692, 1963

85 - CASTREN J.A., LAAMANEN A.
Changes of the chemical composition of the vitreous after its partial removal
Acta Ophthal. (Kbh), 41, 6, 708-712, 1963

86 - CERNEA P., BRANISTEANU M.
Diffuse retinal angiomatosis, haemorrhages in the vitreous body
Oftalmologia, Buc. 6, 4, 281-285, 1962

87 - CHAVANNE, LECERLQ, MERIGOT
Hémorragies pré-rétiniennes chez un grand brûlé
Bull. Soc. Ophtal Fr. 7-8, 403-406, 1960

88 - CHIN K.
The biomicroscopic studies on the vitreous
J. Clin. Ophthal. 10, 5, 887-897, 1956

90 - CHIN K.
The microscopic studies on the Vitreous Body : VI Vitreous Hemorrhages
J. Clin. Ophthal. 10, 6, 1009-1014, 1956

91 - CIBIS P.A., BROWN E.B., HONG S.M.
Ocular effects of systemic siderosis
Amer. J. Ophthal. 44, 158-172, 1957

92 - CIBIS P.A., YAMASHITA T., RODRIGUEZ F.
Clinical aspects of ocular siderosis and hemosiderosis
Amer. J. Ophthal. 48, 5, 465-480, 1959

93 - CIBIS P.A.
Vitreoretinal pathology and surgery in retinal detachment
The c.V. Mosby Cy., Saint-Louis. 1965

94 - CIURLO G.
Oftalmite simpatica da occhio affeto da siderosi oculare
Contributo clinico ed istologico
Minerva Oftal. 7, 3, 105-107, 1965

95 - CLEMENT CASADO F.
Estabilidad del gel vitreo; nueva tecnica para su medida
Arch. Oftal. Soc. Hisp.-Amer. 19, 6, 948-966, 1959

96 - CLEMENT F.
Método turbidimetrico para la determinación de las variaciones de concentracion del acido hialuronico en el vitreo
Arch. Soc. Oftal. hisp.-amer. 22, 4, 383-386, 1962

97 - CLEMENT F.
Estudios sobre la imbibicion del vitreo
Arch. Soc. Oftal. Hisp.-Amer. 22, 4, 387-395, 1962

98 - CLEMENT F., CORRAL DE M.
Papel del acido hialuronico y de las sales en la imbibicion del vitreo
Arch. Soc. Oftal. Hisp.-Amer. 22, 11, 1131-1139, 1962

99 - COGAN
Discussion de Cibis et coll.
Amer. J. Ophthal, 44, 11, 172, 1957

100 - COLENBRANDER C.
Clinical demonstrations : Spontaneous subarachnoidal haemorrhage combined with bilateral vitreous haemorrhage
Ophtalmologica Basel, 139, 6, 497, 1960

101 - COLLIER M.
Hémorragies sous-conjonctivales, cornéennes et vitréennes au cours d'une iritis ourlienne
Bull. Soc. Ophtal. Fr. 7, 8, 459-462, 1959

102 - COLOMBO G.
Emorragia massiva tardiva intravitrea postoperatoria nel distacco di retina
Exc. Med. Ophthal 11, 584, 1951

103 - CONTARDO R.
Cuerpo Vitreo.
Arch. Chil. Oftal. 19, 1, 25-43, 1962

104 - COOPER W.C., SEYMOUR P., HALBERT, MANSKI W.J.
Immunochemical analysis of vitreous and subretinal fluid
Invest. Ophthal. 2, 4, 369-377, 1963

105 - CORIGLIONE G., CARDIA L.
Sulle modificazioni del tasso glicoproteico dell'umore acqueo e dell'umore vitreo animale in varie condizioni sperimentali
G. Ital. Oftal. 15, 2.117-122, 1962

106 - CORNU P., LARRIEU M.J.
Mesure de l'activité antihémophilique A.
Pathol. Biol. 7, 2595, 1959

107 - CRISTIANSSON J.
Studies on the vitreous body, with particular reference to its hyaluronic acid
Acad. Thesis pp. 24, Lond 1958

- D -

108 - DABAN J.L.
Manifestations vasculaires rétiniennes de la sclérose en plaques
Thèse Toulouse 1964

109 - DAGORNE J.
Les symptômes oculaires de la sclérose en plaques
Thèse Paris 1957

110 - DARDENNE V., BRENER H.
Zur Prage des Vorkommens von steroidhormones in Glaskörper
Graefes Arch. Ophthal., 256, 3, 283-292, 1955

111 - DAVIE E.W., RATNOFF O.D.
Waterfall sequence for intrinsic blood clotting
Science 145, 1310, 1964

112 - DAVSON H.
The eye, vegetative physiology and biochemistry Academic press
New-York and London 1962

113 - DEJEAN Ch. et PERRIE
Recherches expérimentales sur la structure du corps vitré
Acta. Med. 1948

114 - DELBOSC G., BOUCHAT J., CAILLER M.
Hémorragies rétinovitréennes et rétiniennes au cours de l'amibiase
Bull. Soc. Franç. Ophtal. 73, 15-23, 1960

115 - DEMKINA
Circulation dans le corps vitré
Doklady Akad. Nauk. Sssr. 89, 6, 1953

116 - DESVIGNES P. et SCHAPIRA
Biochimie du vitré
Sem. Hôp. Paris 29, 60, 2966-2970, 1953

117 - DI LUGA G.
Sui rapporti della periflebite retinica e delle emorragie recidivanti giovanili nel vitreo con il morbo di Buerger
Contributo Clinico- Statistico
Boll. Oculist. 27, 12, 773-788, 1948

118 - DJACOS -
Soc. Hell. Ophtal. 27 Juin 1957

119 - DORELLO U., RONCHIERI M.
L'azione della streptochinai streptodornasi nei riguardi delle emorragie sperimentali del vitreo
Arch. Ottal. 56, 403-410, 1952

120 - DROUET, THOMAS, CORDIER et ALGAN
Origine parasitaire de certaines hémorragies récidivantes du vitré
Bull. Mém. Soc. Fr. Ophtal. 62, 250, 1949

121 - DUKE J.R.
Ocular effects of systemic siderosis in the human
Amer. J. Ophthal. 48, 5, 628-633, 1959

122 - DUKE ELDER
System of Ophtalmology. London 1961.

- E -

123 - EDWARDS G.K., LOCKE J.C.
Viscosity studies of aspirated human vitreous with special reference to its use in retinal detachment surgery
Amer. J. Ophthal. 52, 3, 374-381, 1961

124 - Mc. EWEN W.K., SURAN A.A.
Further studies on vitreous residual protein. Composition and solubility studies
Amer. J. Ophthal, 50, 2, 228-231, 1960

- F -

125 - FALBE-HANSEN I.
Treatment of ocular siderosis and haemochromatosis with Desferrioxamine
Acta Ophthal. (Kbh), 44, 1, 95-99, 1966

126 - FARNARIER G., SOBREPERE G. et CROISY A.
A propos du syndrome de l'hématome du corps vitré et l'hémorragie intra-crânienne spontanée de Terson
Bull. Soc. Ophtal. Fr. 8, 556-560, 1955

127 - FAYET M.T.
Immunoélectrophorèse de l'humeur vitrée
Bull. Soc. Chim. Biol. 41, 1189-1196, 1959

127 - FENTON R.H. and ZIMMERMAN L.E.
Bis Hemolytie Glaucoma : Unusual cause of acute open-angle secondary Glaucoma
Arch. Ophthal. 70,8, 236-239, 1963

128 - FINE B.S., TOUSIMIS A.J.
The structure of the vitreous body and the suspensory ligaments of the lens
Arch. Ophthal. 65, 1, 95-110, 1961

129 - FLEURY et MARQUE
Dosage colorimétrique du fer
Bull. Soc. Chim. Biol. 9, 1123, 1929

130 - FORREST A.
Ocular effects of ionizing radiation and radio therapy
I. Radiotherapy of ocular lesions by X-rays and gamma rays
Highlights Ophthal. 3, 2, 105-114, 1959

131 - FORSIUS H.
Analysis of vitreous and aqueous humour of enucleated eyes by paper electrophoresis
Acta Ophthal., (Kbh) 36, 3, 569-579, 1958

132 - FOWLKS W.L., HAVENER V.R., GOOD J.S.
Posterior flow patterns in the rabbit vitreous
Vest. Ophthal., 1, 3, 435, 1962

133 - FRANCOIS J. et RABAEY M.
Hémosidérose prérétinienne et anévrysme artério-veineux
Bull. Soc. Belge Ophtal., 98, 391-400, 1951

134 - FRANCOIS P., ASSEMAN R., LEROYER Melle
Hémorragies récidivantes et sclérose en plaques
Bull. Mém. Soc. Fr. Ophtal. 73, 160-169, 1960

135 - FRANCOIS J., HANSSENS M.
Examen histopathologique d'un cas de Maladie de Eales
Bull. Soc. Belge Ophtal. 131, 358-370, 1962

135 - FRANCOIS J., WEEKERS R.
Bis Photocoagulation en ophtalmologie
Bull. Soc. Belge Ophtal. 139, 1, 105-128, 1965

135 - FRUHLING A. L.
Ter Hemochromatoses
Actua. Ana. Path. Paris 1958

- G -

136 - GAGLIANUT B. and WUNDERLY C.
Protein studies on the human vitreous body
Brit. J. Ophthal. 37, 229, 23, 1953

137 - GÄRTNER J.
Histologische Beobachtungen über die Struktur der Vitreoretinalen Grenzschicht. Zur Frage der Existenz von M. hyaloida und M. limitans interna retinae
Klin. Mbl. Augenheilk. 141, 2, 261-280, 1962

138 - GÄRTNER J.
Elektronenmikroskopische Untersuchung über Glaskörperrindenzellen und Zonulafasern
Klin. Mbl. Augenheilk. 147, 2, 269, 1965

139 - GÄRTNER J.
Die Feinstruktur der Glaskörperrinde des menschlichen Auges an der Ora serrata im Alter
Graefes Arch. Ophthal. 168, 6, 529-562, 1965

140 - GASS J. D.
Hemorrhage into the vitreous, presenting manifestation of malignant melanoma of the choroid
Arch. Ophthal. 69, 6, 778-779, 1963

141 - GLEES M.
Uber rheologische Eigenschaften des Glaskörpers
Klin. Mbl. Augenheilk. 124, 2, 21, 1954

142 - GLEES M.
Das Physikalische Verhalten verschieden altertierischer und menschlicher Glaskörper
Ber. Dtsch. Ophthal. Ges. 261-263, 1956

143 - GLOSTER J.
Carbonic anhydrase in the vitreous body
Brit. J. Ophthal. 40, 8, 487-491, 1956

144 - GODDE-JOLLY D.
La périphlébite rétinienne
Bull. Soc. Ophthal. Fr. 1961

145 - GOLDMANN H.
Slit-lamp examination of the vitreous and the fundus
Brit. J. Ophthal., 33, 4/242-247, 1949

146 - GOLDMAN H.
Zur Biomikroskopie des Glaskörpers
Ophthalmologica Basel. 127, 4-5, 334-339, 1954

147 - GOLDMANN M.
Présentation du rapport "La Biomicroscopie du corps vitré et du fond de l'oeil"
Bull. Mem. Soc. Fr. Ophtal. 70, 265-272, 1957

148 - GOODMAN G., Von SALLMANN L. et M.G. HOLLAND
Ocular manifestation of sickle-cell disease
Arch. Ophthal. 58, 5, 655-682, 1957

149 - GOREN S.B., NEWELL F.W.
The autoradiographic localization of urea C-14 in the rabbit-eye
Amer. J. Ophthal. 54, 1, 63-66, 1962

150 - GRANCINI L.E., DUGNANI E.
Emorragie nel vitreo in portatori di trichocephalus
Guarigione per disinfestazione e desensibilizzazione
Atti. Soc. Oftal. ital. 19, 151-156, 1960

151 - GRANT W.M.
Toxycology of the eye
p. 287-292, Charles C. Thomas U.S.A. 1962

152 - GRAUPNER F.
Ein Beitrag zur Pathologie der Glaskörperblutungen
Zbl. Ophthal 65, 6, 323, 1955

153 - GRIGNOLO A.
Fibrous components of the vitreous body
Arch. Ophthal. 47, 6, 760-774, 1952

154 - GRIGNOLO A.
Les connaissances actuelles sur la structure du corps vitré
Ophtalmologica Basel, suppl. 38, 1-35, 1953

155 - GRIGNOLO A.
Osservazioni preliminari sulla struttura submiere copico della cristalloide
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 29, 8, 1618-1619, 1953

156 - GRIGNOLO A., PIRODDA A.
Depolimerizzaziona fotodinamica dell'acido jaluronico vitreale da parte dell'ematoporfirina
Ital. Oftal., 12, 201-207, 1959

157 - GROSS J. MATOLTZY A.G., and COHEN C.
Vitrosin : a member of the collagen class.
J. Biophys. Biochem. Cytology, 1, 215-220, 1955

158 - GUINET P. et PAUFIQUE L.
Les hémorragies rétino-vitréennes et la cataracte des états prédiabétiques
Concours méd. 80, 13, 1581, 1958

- H -

159 - HADDAD N.M., BACKER B.
Distribution of sialic acids in the human eye
Arch. Ophthal. 65, 4, 563-564, 1961

160 - HAMARD H., BLANCK C., POULIQUEN Y., CAMPINCHI R.
Hémorragies récidivantes du vitré au cours des hémoglobinoses
Bull. Soc. Ophtal. Fr. 65, 12, 1083, 1965

161 - HAMASAKI D.I., ELLERMAN N.
Abolition of the electrorétinogram. Following injection of a-chymotrypsin into the vitreous and anterior chamber of monkey
Arch. Ophthal. 73, 6, 843-850, 1965

162 - HAMILTON J.B.
Eyes and scurvy. - Ophthal.
Trans. Ophthal. Soc. Aust. 18, 83-91, 1958

163 - HANNON J.F.
Vitreous hemorrhages associated with sickle cell-hemoglobin disease
Amer. J. Ophthal. 42, 5, 707-712, 1956

164 - HARTERT H.
Thromboelastographische untersuchungen zur retraktion
Klin. Wschr. 28, 78, 1950

165 - HASEGAWA E.
Studies on the primary lesion of experimental retinal siderosis. Report I.
Folia Ophthal. Jap. 16, 9, 636-640, 1965

166 - HAYE C., DOLLFUS M.A., JAMMET H.
L'Oeil et les radiations ionisantes
Soc. Fr. Ophtal. Masson 1965

167 - HEITZ R., KEMPF J.
Microdosage des protéines dans les liquides oculaires par une technique simple et non dénaturante
Bull. Soc. Ophtal. Fr. 64, 1, 90-92, 1964

168 - HENRY M.D., CHAPMAN A.Z.
Vitreous Hemorrhage and retinopathy associated with sickle-cell disease
Amer. J. Ophthal, 38, 204-209, 1954

169 - HILDING A.C.
Normal vitreous, its attachments and dynamics during ocular movements
Arch. Ophthal. 52, 4, 497-514, 1954

170 - HILDING A.C.
Alterations in the form, movement and structure of the vitreous body in aphakic eyes
Arch. Ophthal. 52, 5, 699-709, 1954

171 - HIROSE S.
The studies on the nucleotides in the vitreous body of the normal albino rabbit
Folia Ophthal. Jap. 17, 1, 67-70, 1966

172 - HOGAN and ZIMMERMAN
Ophtalmic pathology
An Atlas and textbook, second edition p. 649

173 - HOLM A.G., BENNET W.
Hemosiderosis bulbi following trauma.
Amer. J. Ophthal. 53, 1, 65-69, 1962

174 - HORVEN I.
Radioautography study of the erythrocyte phagocyting cells in the rabbit eye
Acta Ophthal. 12, 800-811, 1964

175 - HOWARD A., PERSON and KENNETH M.
Site of binding of chromium 51 to haemoglobin
Nature Vol. 189, n° 4769, 1019-1020, 1961

176 - HOWE A.
The effect of electromagnetic radiation on the structure of the vitreous body
Acta concil. 17e congrès Ophthal. Montreal. New-York 1954

177 - HOWE A.F., LAURENT U.B.H., LAURENT T.C.
Soluble proteins of the vitreous body
Invest Ophthal., 1, 6, 795, 1962

178 - HOWELL W.H.
The nature and action of the thromboplastic (Zymoplastic) substance of the tissues
Amer. J. Physiol. 31, 1, 1912

179 - HRUBY K.
Weitere Spaltlampenuntersuchungen imhinteren Augenabschnitt
Wien Klin Wschr. 63, 299, 1951

180 - HRUBY K.
Clinical examination of the vitreous body
Proc. Roy. Soc. med. 47, 163-170, 1954

181 - HRUBY K.
Zur Topographie der arteria hyaloidea
Wien. Klin. Wschr, 218-220, 1956

- I -

182 - IRVINE A.R.
The lens and vitreous
Arch. Ophthal., 63, 774-796, 1960

183 - ISHIDA T.
Clinical and experimental studies in ocular manifestations of the diffuse collagen diseases
Jap. J. Ophthal 3, 4, 280-285, 1959

184 - ISREY E.K., CLIFFORD G.O., TANAKA K.R.
Vitreous hemorrhage
Amer.J.Ophthal. 45, 6, 870-878, 1958

- J -

185 - JAMES B. WISE
Treatment of experimental siderosis bulbi, vitreous hemorrhage and corneal bloodstaining with Deferoxamine
Arch. Ophthal. 75, 5, 698-707, 1966

186 - JAYLE G.E., BAYER R.L., SARACCO J.B.
Electroretinographie II
Soc.Fr. Ophtal. 832-833 et 1024-1025, 1964

- K -

187 - KAHAN A., KAHAN I.L.
Studies on vitreous hyaluronate. Paper Electrophoretic and chromatic behaviour of it and of its enzymatic break-down products
Amer. J. Ophthal. 49, 1360-1367, 1960

188 - KAHAN A.
Aspects pratiques de la biochimie oculaire. Partie I : Larmes, cornée, cristallin. Partie II : glaucome, corps vitré, exophtalmie endocrine, rétine
Szemeszet 98, 3, 172-187, 1961

189 - KAPPELER R., KREBS A., RIVA G.
Clinical picture of macroglobulinemia Waldenström; report of 21 cases and review of litterature
Helv. med. Acta. 25, 101-152, 1958

190 - KARPE G.
Diagnostic précoce de la sidérose rétinienne par l'emploi de l'électrorétinographie
Documenta Ophthalmologica 11, 27, 277-296, 1948

191 - KARPE G.
Siderosis and the electroretinogram
Swedish Ophthal. Soc. 1956

192 - KEENEY A.H.
Chronology of ophtalmic development. An outline summary of the anatomical and functionaldevelopment of the visual mechanism before and after birth.
Springfield Charles Publ. Thomas 1951

193 - KELENTEY B., FOLDES I., LIPAK J. et CSONGOR J.
Effect of heparin on the blood, brain, cerebrospinal fluid and vitreous humor barriers
Arch. Int. Pharmacodyn., 150, 363-371, 1964

194 - KENNEDY John J., COPE Clyde B.
Intraocular lesions associated with Sickle-cell disease
Arch. Ophthal. 58, 2, 163-168, 1957

195 - KESTENBAUM A.
Applied anatomy of the eye
Grune & Stratton, New York & London 1963

196 - KIMURA S.
Fibrinolysis in the eye. Report II : Fibrinolytic enzyme system of the vitreous and the retina with choroid
Acta Soc. Ophtal. Jap., 67, 852-860, 1963

197 - KIRIMURA K.
Histologic studies of the limiting membrane of the vitreous body
Folia Ophthal. Jap. 12, 1, 256-273, 1961

198 - KOBY
Biomicroscopie du corps vitré
Soc. Fr. Ophtal. - Masson Paris 1932

199 - KOCH C.
Uber Glaskorperfäden-Morphologisch experimentelle Beobachtungen am Glaskörper des Thunfisches
Ophthalmologica Basel. 126, 1, 58-63, 1953

200 - KOJIMA K., IHIDA M., MAJIMA Y., OKADA S.
Histochemical studies on Monoamine oxidase in the retina of a rabbit
Fol. Ophthal. Jap. 10, 12, 1025-1033, 1959

201 - KORONEVICH E.A.
Discussion sur les lignes limitantes antérieures du vitré et résultats tardifs d'hémorragies dans le vitré
Vestn. Oftal., 32, 2, 36-38, 1953

202 - KOZOUSEK V., SEMRADOVA V.
The electroretinographic pattern of siderosis
Cs Oftal., 19, 6, 377-382, 1963

203 - KOSOUSEK V.
Electrorétinographie et microscopie électronique dans les métalloses
Ann. Oculist. 198, 7, 694-702, 1965

204 - KOYANAGI Y.
Experimentelle untersuchungen
Klin. Mbl. Augenheilk. 50, 11, 722-723, 1912

205 - KRUEGER R., KUCHLE H.J., KALFHAUS G.
Recherches sur le taux d'acides aminés libres et de peptides dans l'humeur du vitré du porc et du veau
Graefes Arch. Ophthal. 161, 4, 387-390, 1959

- L -

206 - LARMANDE M.A.
Hémorragie du vitré avec présence d'auto-anticorps
Soc. Ophtal. Algérie 1950

207 - LARSEN G.
The viscosity of the vitreous humor, influenced by hormones
Arch. Ophthal., 59, 712, 1958

208 - LARSEN G.
The Hyaluronic acid in the rabbit vitreous
Arch. Ophthal., 60, 810, 1958

209 - LASSEN M.
Heat denaturation of plasminogen in the fibrin plate method
Acta Physiol. Scand., 27, 371, 1953

210 - LAURENT T.C.
Studies on hyaluronic acid in the vitreous body
J. Biol. Chem., 216, 1, 263-271, 1955

211 - LAURENT T.C., RYAN M., PIETRUSZKIEWICZ
The polydispersity of hyaluronic acid from the bovine vitreous body
Biochim. Biophys. Acta, 42, 476-485, 1960

212 - LAURENT U.B.G., LAURENT T.C., HOWE A.F.
Chromatography of solubles proteins from the bovine vitreous body on DEAE-cellulose
Exp. Eye Res., 1, 276-285, 1962

213 - LEE R.I., WHITE P.D.
A clinical study of the coagulation time of blood
Amer. J. Med. Sc., 145, 495, 1913

214 - LEGRAND J., BARON F.
L'étiologie amygdalienne dans les affections oculaires
Curso Int. Oftal. Barraquer, 62-68, 1958

215 - LOCKE J.C., MORTON W.R.
Further studies of the viscosity of aspirated human vitreous fluid : with special reference to its use in retinal detachment surgery
Trans. Amer. Ophthal. Soc., 63, 129-145, 1965

216 - LONGHENA L.
Emorragie retino-vitreali ed emorragia subaracnoidea
Boll. Oculist., 32, 12, 770, 1953
Arch. Ottal. 57, 3, 4, 138, 1953

- M -

217 - MACFARLANE B.G.
The basis of the cascade hypothesis of blood clotting
Throm & Diath. Haemorrh. 15, 3, 4, 591, 1966

218 - MACKENSEN
Glaskörperblutung und Netzhautriss
Klin. Mbl. Augenheilk. 133, 4, 585, 1958

219 - MAKIUCHI S., OYAMADA K., MATSUMOTO T., WADA M., CKADA K., YAMAGATA Y., MIYOSHI H.
Résultats histochimiques dans la sidérose expérimentale du globe
Folia ophthal. Jap. 10,12, 1243-1252, 1959

220 - MALAMOS B., GEORGATSOS J.G., HADJILOUCA A., and CHRISTAKOPOULOS P.
The state of iron in the soluble portion of thalassemic erythrocytes in vitro studies
Jour. of Lab. and Clin. Med. 65, 5, 783-793, 1965

221 - MANUEL M. Y.
Etude des proteines de l'humeur vitrée par électrophorèse sur gel d'amidon (premiers résultats).
Bull. Soc. Ophtal. Fr., 64, 2, 225-227, 1964

222 - MANUEL M.Y.
Les proteines de l'humeur vitrée
Bull. Soc. Ophtal. Fr. 65, 12, 1146, 1965

223 - MARQUARDT P.
Fermente des Auges
Tabulae Biologicae, 22 pars 2, 143-160, 1951

224 - MATOLTZY A.G.
Properties of the fibrous component of the vitreous body
Amer. J. Ophthal. 36, 4, 525, 1953

225 - MATSUO M., KITAJIMA S.
Electron microscopical studies on the internal limiting membrane of the retina, on passage of the wandering cells abd iron-solution injected into the vitreous
Folia Ophthal. Jap., 13, 40-43, 1962

226 - MATSUO N., HASEGAWA E.
Histochemical and electron-microscopical studies on retinal siderosis
Acta Soc. Ophthal. Jap. 68, 11, 1702-1717, 1964

227 - MAURICE D.M.
Protein dynamics in the eye studied with labelled protein
Amer. J. Ophthal. 45, 5, 720, 1958

228 - MAURICE D.M.
Protein dynamics in the eye studied with labelled proteins
Amer. J. Ophthal., 47, 361-368, 1959

229 - MEHR E.B.
Effects of nuclear weapons on the vision of survivors : a review of the litterature
Amer. J. Ophthal., 39, 12, 683-687, 1962

230 - MEYER D., LARRIEU M.J., REGNAULT F., CAEN J., BERNARD J.
Hémorragies oculaires et fragilité capillaire
A paraître Sem. des Hôp. Paris

231 - MEYER K. and PALMER J.W.
The polysaccharide of the vitreous humor
J. Biol. Chem. 1934

232 - MEYER K.
Mucopolysaccharides and mucoids of ocular tissues and their enzymatic hydrolysis
Modern trends in ophthalmology Bd 2, London 1948

233 - MIGLIOR M., ORZALESI N.F.
Indagini sulla importanza del sistema fibrinolitico in fisiopatologia oculare in rapporto ad alcuni aspetti del processo infiammatorio. Influenza dei liquidi endoculari sulla formazione di sostanze capillaro- permeabilizzanti nel siero
Atti. Soc. Oftal. Ital., 19, 226-229, 1960

234 - MILSTONE A.
A factor in normal human blood which participates in streptococcal fibrinolysis
J. Immunol., 42, 109, 1941

235 - MILSTONE J.H.
Thrombokinase as a prime activator of prothrombin : Historical perspectives and present status
Fed. Proc. 23, 742, 1964

236 - MIOYSHI H.
Etudes supplémentaires pour les expériences sur la sidérose bulbaire. 2è partie : données histochimiques sur le globe influencé par injections de citrate ferrique dans la chambre antérieure et dans le vitré
Folia Ophthal. Jap. 11, 9, 553-564, 1960

237 - MISSOTEN L.
L'ultrastructure des tissus oculaires
Bull. Soc. Belge Ophtal., 136, 1, 22, 1964

238 - MITA S.
The route of transfer of radioactive phosphate into the vitreous of rabbit
Jap. J. Ophthal., 6, 3, 175-183, 1962

239 - MORAX V.
Pathologie oculaire, p. 353, 1921

240 - MORAX P.V., SARAUX H., MODAY S., COSCAS G.
Les manifestations oculaires des rickettsioses et des néorickettsioses
Ann. Oculist. 194, 11, 929-956, 1961

241 - MORTARI A. et MUSINI A.
Un caso di emmoragie subaracnoidea con emmoragie profuse del vitreo
Osped. Maggiore Milano, 38, 193-196, 1950

242 - MOSCI L.
Il fattore allergico nella genesi delle emorragie recidivanti retino-vitreali giovanili
Ann. Ottal. 83, 4, 169-179, 1957

243 - MOTTA L., LO TURGO F., CORIGLIONE G.
Le glicoproteine dell'umore acqueo del vitreo di alcuni animali domestici
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 35, 822-825, 1959

244 - MUNICH W.
Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss von Alpha-chymotrypsin auf den menschlichen Glaskörper
Graefes Arch. Ophthal., 163, 1, 88-98, 1961

- N -

245 - NAGIEN A. and Al.
Improved isolation of purified siderophyline from individual serum
Soc. Exp. Biol. Med. III, 746, 1962

246 - NAJEAN Y., ARDAILLOU N., MULMANN M.
Etude des compartiments non héminiques du fer
-1) explorations faites in vivo
Nouv. Rev. Fr. Hémato. 3, 17, 1963
-2) Cinétique du fer et synthèse héminique in vitro dans le réticulocyte normal
Nouv. Rev. Fr. Hémato. 4, 31, 1964

247 - NAJEAN Y.
Etudes des compartiments métaboliques du fer
Thèse Sciences Paris 1965

248 - NAJEAN Y. et BOULARD M.
Résultats non publiés

249 - NAUMANN H.N.
Postmortem chemistry of the vitreous body in man
Arch. Ophthal., 62, 2, 356-363, 1959

250 - NAUNTON W.J. et FORRESTER R.M.
Severe vitreous hemorrhage in a premature infant.
Brit. J. Ophthal., 39, 563-565, 1955

251 - NAVASAWA S.
Hémorragies sous-vitréennes
J. Clin. Ophthal. Tokyo, 10, 5, 799-801, 1956

252 - NOBRIS A.L.
Estrias vitreas
Arch. Oftal. Buenos-Aires, 8, 379, 1951

- O -

253 - OFFRET G., CATTANEO, DUGNANI E., ARRUGA, HRUBY, MAWAS, NATAF R., TRANTAS, AMALRIC, VOISIN, BUSACCA, GOLDMANN, SCHIFF-WERTHEIMER
Discussion du rapport "La biomicroscopie du corps vitré et du fond d'oeil".
Bull. Mem. Soc. Fr. Ophtal. 70, 283-301, 1957

254 - OGUCHI C.
Uber die Wirkung von blutinjections in den glaskoerper nebst bermerkungen über die sog retinitis proliferans
Arch. Ophthal., 84, 446-520, 1913

255 - OKSALA A.
Some observations on the structure of the vitreous body
Acta Ophthal. 253-261 et 263-268, 1955

256 - OKSALA A., LEHTINEN A.
Studies on the structure of the vitreous body after refrigeration with carbon dioxide ice
Acta Ophthal. (Kbh), 36, 5, 929-938, 1958

257 - OKSALA A., LEHTINEN A.
Experimental researching on vitreous haemorrhages and on the echogram emitted by them
Acta Ophthal. (Kbh) 37, 1, 17-24, 1959

258 - OKSALA A., LEHTINEN A.
Fluorescence analysis of the framework in the congeale vitreous
Acta Ophthal. (Kbh), 37, 5, 552-559, 1959

259 - OKSALA A.
The echogram in vitreous opacities
Amer. J. Ophthal. 49, 6, 1301-1307, 1960

260 - OKSALA A., AHLAS A.
Experimentelle Beobachtungen über die Wirkung von einigen intravitrealen Injektionen auf die Struktur des Glaskörpers
Klin. Mbl. Augenheilk, 141, 4, 522-530, 1962

261 - OKSALA A.
Experimental and clinical observations on the echograms in vitreous haemorrhages
Brit. J. Ophthal., 47, 2, 65-70, 1963

262 - OKSALA A., MANTYJARVI M.
Experimental researches on difficulties of interpretation of pathological echogramms due to vitreous haemorrhages
Acta Ophthal., Kbh., 42, 2, 503-513, 1964

263 - ORAVISTO T.
Takayasu's syndrome in the light of a case bogining with ocular symptôms
Acta Ophthal. (Kbh) 38, 2, 229-230, 1960

264 - OURGAUD A.G.
Hémorragie vitréenne et décollement rétinien au cours d'une plongée sous-marine
Marseille méd. 98, 8, 829, 1961

265 - OWREN P.A., AAS K.
The control of dicumarol therapy and the quantitative détermination of prothrombin and proconvertin
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 3, 201, 1951

- P -

266 - PAGE V., STONEHILL A.A.
Perforating wounds of the ciliary body : a study of 45 cases
Amer. J. Ophthal., 47, 3, 399-401, 1959

267 - PAGES C.
Quelques aspects du métabolisme du 32P injecté dans le gel vitréen
Thèse Clermont-Ferrand, 1961

268 - PANDOLFI M., COCCHERI S., ASTRUP T.
Thromboplastic and fibrinolytic activities in tissues of the eye
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 109, 159, 1962

269 - PANDOLFI M., BROGI M., DEL BUONO G.
Deposizione e rimozione della fibrina negli umori e nei tassuti oculari
Ann. Ottal., 88, 8, 363-380, 1962

270 - PANDOLFI M., BROGI M., CAPACCINI A.
La fibrinolisi euglobulinica plasmatica in alcune affesioni oculari
Ann. Ottal., 88, 10, 484-490, 1962

271 - PANDOLFI M., NILSON I.M., NILEHN J.E.
On intraocular fibrinolysis thrombosis et diathesis haemorrhagica
Thromb. diath. Haem. 15, 1. 161-172, 1966

272 - PAU H.
Untersuchungen von Glaskörper und Zonulafibrillen mit dem Phasenkontrastmikroskop
Klin. Mbl. Augenheilk, 122, 2, 231, 1953

273 - PAU H.
Zur Embryologie und Histologie von Zonula und Glaskörpermembranen
Zbl. Ophthal., 60, 4-6, 227, 1953

274 - PAU H. et STOCHDORPH O.
Die Deutung der Glaskörperbegrenzung als modifiziertes Hirnhautgewebe
Graefes Arch. Ophthal. 159, 2, 159-161, 1957

275 - PAU H.
Zur Entwicklung der Glaskörperstrukturen und der Zonula
Ophthalmologica (Basel), 134, 5, 320-331, 1957

276 - PAU H.
Physiologische Chemie des Auges
Der Augenarzt, Georg Thieme Verlag, Stuttgard,
1,365-396, 1958

277 - PAU H.
Die Nenbildung des Glaskörpers und seiner fibrillen
Graefes Arch. Ophthal., 168, 5, 521-528, 1965

278 - PAUFIQUE L.
Hémorragie rétino-vitréenne chez un homme
ayant eu du diabète; mise en évidence par l'hyperglycémie
provoquée
Arch. Soc. Oftal. hisp-amer. 16, 3-4, 275, 1956

279 - PAUFIQUE L. et GUINET P.
Les hémorragies rétino-vitréennes et la cataracte
des états prédiabétiques
Ann. Oculist. 190, 11, 797-811, 1957

279 - PAUFIQUE L., RAVAUT M.P.
Bis Hémorragies rétino vitréennes récidivantes des jeunes
sujets
Jour. Med. de Lyon, 1022, 1809, 1962

280 - PAUFIQUE L., Melle MAYET et RAVAULT M.
Etude comparative du vitré humain normal et lyophilisé
Ann. Oculist. 192, 4, 241-254, 1959

281 - PAUL S.D., AHUJA O.P.
Alpha-chymotrypsin : experimental evaluation in the
treatment of vitreous haemorrhages
Brit. J. Ophthal., 47, 11, 673-676, 1963

282 - PAUL S.D., ADLAKHA D.D.
Fibrinolytic activity in ocular diseases
Ophtalmologica Basel, 148, 5, 374-385, 1964

283 - PETROPAVLOSKAYA G.A.
Les aspects cliniques et expérimentaux de l'hémorragie
dans le corps vitré
Vestn. Oftal., 72, 5, 13-19, 1959

284 - PHERSON
The cinematography study of the cortical cells of the vitreous body
Invest. Ophthal. 4, 2, 244-245, 1961

285 - PIDYADHUR
Antiseptic 56, 29-44, 1959

286 - PIETRUSCHKA
Zur Aetiologie und Therapie von Glaskörpereinblutungen
Klin. Mbl. Augenheilk, 144, 5, 641-669, 1964

287 - PINEIRO CARRION
Catorce operados con el lazo de Arruga
Arch. Soc. Oftal. hisp.-amer. 23, 10, 780-791, 1963

288 - PIRIE A. and HEININGEN R.
Biochemistry of the eye -
Blackwell Scientific Publ. Oxford. 1956

289 - PIRIE A.
Biochemistry of the eye. Advanc.
Ophthal., Basel, 7 287-375, 1957

290 - PIRIE A.
The Biochemistry of the eye
Nature, 186, 4722, 352-354, 1960

291 - PIRIE A.
The vitreous body - "Ehe eye" H. DAVSON
Acad. Press New York, London, 1, 197-211, 1962

292 - PIROT G. et THOMAS A.
Hémorragies récidivantes du vitré et bacillose pulmonaire
Centre Méd. Beauregard Liège, 2, 3-5, 1953

293 - POLLYCOVE M., MORTIMER R.
The quantitative determination of individual iron kinetics and hemoglobin synthesis in human subjects
J. Clin. Invest. 40, 753, 1961

294 - PORTE A., BRINI A., STOECKEL M.E.
La formation du vitré chez l'embryon de poulet
Etude au microscope électronique
Soc. Biol. 156, 5, 909-911, 1962

- Q -

295 - QUERE M.A.
Sidéroses oculaires expérimentales au stade initial
Constatations anatomo-pathologiques
Clin. Ophtal., 1, 2, 67-72, 1961

296 - QUICK A.J.
The prothrombin in hemophilia and in obstructive jaundice
J. Biol. Chem., 109, 73, 1935

- R -

297 - RADNOT M.
Beitrag zur Pathogenese der rezidivierenden Glaskörperblutungen
Klin. Mbl. Augenheilk, 115, 327-332, 1949

298 - RAO S.S., KULKARNI
Analysis of proteins of bovine lens, vitreous and aqueous by electrophoresis and by Oudin's gel Diffusion technique
Brit. J. Ophthal., 39, 3, 163-169, 1955

299 - REDDY D.V.N., ROSENBERG G., KINSEY V.E.
Steady state distribution of free amino acids in the aqueous humors, vitreous body and plasma of the rabbit
Exp. Eye Res., 1, 2, 175-181, 1961

300 - REDSLOB E.
Le Corps vitré
Soc. Franç. Ophtal. Masson 1932

301 - REED H., WILT J.C., TUSHINGHAN G.A.
A preliminary report on the self-sterilising property of vitreous
Arch. Ophthal. 60, 361, 1958

302 - REESE A.B.
Persistent hyperplastic primary vitreous
Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otol., 59, 3, 271-295, 1955

303 - RENARD, SARAUX
Anatomie de l'oeil
Masson Paris, 1965

304 - RICOIS
Contribution à l'étude des hémorragies retino-vitréennes dans les ruptures d'anévrysmes intra-crâniens
Thèse Paris 1962

305 - ROSA DE L. et TESTA M.
Studio elettroforetico delle proteine idrosolubili del vitreo nella degenerazione pigmentaria sperimentale della retina
Arch. Ottal., 62, 7-8, 339-341, 1958

306 - ROSEN E.
The ascension phenomenon of the anterior vitreous
Amer. J. Ophthal., 53, 1, 55-65, 1962

307 - ROSEN E.
Anterior Hyaloid membrane
Amer. J. Ophthal., 59, 6, 1069-1079, 1965

308 - ROSSI A.
Ricerche sulla struttura del corpo vitreo normale osservato con il microscopio a contrasto di fase
Rass. Ital. Oftal., 22, 67-84, 1953

309 - ROSSI A.
Structure of the vitreous body
Brit. J. Ophthal., 37, 6, 343-348, 1953

310 - ROSSI A.
Ulteriori rilievi sulla morfologia del corpo vitreo normale
Rass. Ital. Ottal., 24, 215-232, 1955

311 - RUIZ M., PUCHULU F., ESTUPINAN FAZIO C., VALENZUELA R.
Retinopatia diabetica
Pren. méd. Argent., 50, 1, 110-116, 1963

- S -

312 - SALLMANN Von L.
Experimental study of the vitreous. II : experiments on disappearance of red blood cells from the vitreous
Arch. Ophthal. 43, 638-652, 1950

313 - SAMPAOLESI R.
Note sur la diffusion de la fluorescéine dans le corps vitré
Ophthalmologica Basel. 131, 4-5, 359-364, 1956

314 - SAMSON-DOLLFUS, PERDRIEL G., PINCHON S.
L'électrorétinographie clinique. Quelques exemples d'intérêt pratique
Bull. Soc. Ophtal. Fr., 7-8, 550-564, 1961

315 - SAMUELS B. and FUCHS A.
Clinical pathology of the eye
p. 218, 1952

316 - SANTONI A.
Contributo allo studio della eziologia delle emoragie recidivanti del vitreo
Ann. Ottal., 74, 1, 44-63, 1948

317 - SAPUPPO C.
Influenza dell'umore acqueo del vitreo e del cristallino sulla coagulazione ematica
Riv. Biol. N.S., 46, 441-449 et 451-457, 1954

318 - SCHEPENS C. L.
Aspects of the physiology of the vitreous body
17° Intern. Cong. Ophthal., Montreal. New-York, Sept. 1954
Acta Concil. 2, 1015-1018, 1954

319 - SCHEPENS C. L.
Clinical aspects of pathologic changes in the vitreous body
Amer. J. Ophthal 38, 1, 11, 8-21, 1954

320 - SCHEPENS C. L.
General discussion on the vitreous
Amer. J. Ophthal., 38, 1, 37-40, 1954

321 - SCHEPENS C. L.
Fundus changes caused by alterations of the vitreous body
Amer. J. Ophthal., 39, 5, 631-633, 1955

322 - SCHEPENS C. L.
Research on the vitreous body
Probl. Act. Ophthal., 47, 1, 66-72, 1957

322 - SCHLOSSMAN A.
Bis Complications after Cataract Surgery
Frederik Thoodore M.D. New-York

323 - SCHMICK R.A., STEFFENSON E.H.
Vitreous Hemorrhage absorption effect of hyaluronidase, Streptokinase, streptodornase and influence of A.C.T.H. and Cortisone
Amer. J. Ophthal., 39, 5, 677-683, 1955

324 - SCHUCHARDT E., KNOCH M.
Befunde am Glaskörper des Auges
Naturwissenschaften, 38, 18, 426, 1950

325 - SCHWARZ W., SCHUCHARDT E.
Die Struktur des frischen Glaskörpers. Untersuchungen im Phasen-kontrast; Dunkelfeld und Immersions-Ultra-Mikroskop
Z. Zellforsch. Wien., 35, 3-4, 293-310, 1950

326 - SCHWARZ W.
Die Gelkörperfibrillen des menschlichen Glaskörpers
Anat. Anz. 98 sup. p. 187, 1951

327 - SCHWARZ W.
Electronenmikroskopische Untersuchungen an Glaskörperschnitten
Anat. Anz., 102, 434-442, 1956

328 - SCHWARZ W.
Electron microscopie observations of the human vitreous body "The structure of the eye" Smelser G.K.
Academic Press New-York, London 283-291, 1961

329 - SCHWARZ W.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Glaskörpergrenzmembran
Klin. Mbl. Augenheilk., 146, 1, 108, 1965

330 - SCHWEER G.
Zur Glukosaminbestimmung im Glaskörperfiltrat bei Werwendung von Papierfiltern
Klin. Mbl. Augenheilk., 128, 1, 90-92, 1956

331 - SCHWEER G.
Zum Hyaluronsäuregehalt des menschlichen Glaskörpers
Klin. Mbl. Augenheilk., 129, 3, 317-319, 1956

332 - SCHWEER G.
Studien über des Glucosamin des Glaskörper. Uber die Streung der Glucosaminkonzentration im Rinderglaskörper unter Berücksichtigung des Lebensalters
Graefes Arch. Ophthal., 158, 2, 190-196, 1956

333 - SCHWEER G., GRUNKORN M. L. et MICHALIK M.
Studien über das Glucosamin des Glaskörpers
Graefes Arch. Ophthal., 158, 71-80, 1956

334 - SCHWEER G. et KARELL E.
Studien über das Glucosamin des Glaskörpers
Graefes Arch. Ophthal. 157, 4, 422-428, 1956

335 - SCHWEER G., POOK W.H.
Untersuchungen über die Brauchbarkeit der Biuret-Reaktion nach Ditterbrand Weichselbaum für quantitative Eiweiss-bestimmungen in Glaskörperfiltraten
Graefes Arch. Ophthal., 158, 4, 387-392, 1957

336 - SCHWEER G., POOK W.H.
Studien über das Glucosamin des Glaskörpers. Beziehungen swischen Glucosamin und Eiweisskonzentration im Glaskörperfiltrar beim Rind im Abhangigkeit vom Lebensalter und vom untersuchten Glaskörperbezirk
Graefes Arch. Ophthal., 159, 112-116, 1957

337 - SCHWEER G., NEUBERGER H.
Zum Hyalurongehalt des menschlichen Glaskörpers
Ber. Dtsch. Ophthal. Ges. 64, 306-308, 1962

338 - SCHWEER G.
Glaskörper und Hyaluronsäure - Hyaluronidase-System
VEB. Georg. Thieme Leipzig 1962

339 - SEAMAN A., STORM H.
Electron microscope observations on the hyalocytes of the vitreous body in the domestic fowl -Gallus domesticus
Exp. Eye Res., 4, 13-17, 1965

340 - SEDAN J.
Un nouveau cas de décollement traumatique de la rétine, associé à une hémorragie "en coupole" du vitré.
Bull. Soc. Ophtal. Fr., 4, 159-161, 1961

341 - SETO Y.
Influence de la présence de fer intraoculaire sur l'électrorétinogramme
Acta. Soc. Ophthal. Jap., 64, 1420-1426, 1960

342 - SETOGAWA T., TAMAI A.
Electroretinographical studies on an experimental hemorrhage of the retina and vitreous
Folia Ophthal. Jap., 16, 1, 26-37, 1965

343 - SHIBASAKI C.
Une étude sérologique du vitré
Acta Soc. Ophthal. Jap. 64, 1181-1199, 1960

344 - SIGIURA S.
Etude du corps vitré au microscope électronique
Acta Soc. Ophthal. Jap., 59, 564-572, 1955

345 - SIGIURA S.
Etude de la diffraction du vitré aux rayons X
Arch. Ophtal. 16, 6, 648, 1956

346 - SIGIURA S.
Physico-chemical studies of the vitreous
Jap. J. Ophthal., 1, 1, 7-13, 1957

347 - SKELLY J.R., BINDER R.F.
The influence of the vitreous body on the clotting system. of plasma
Amer. J. Ophthal., 53, 1, 51, 1962

348 - SMÖGER E.
Elektroretinographie bei Siderosis und Chalkosis
Klin. Mbl. Augenheilk., 128, 2, 158-166, 1956

349 - SOULIER J.P., LARRIEU M.J.
Nouvelle méthode de diagnostic de l'hémophilie
Dosage des facteurs antihémophiliques A et B
SANG, 24, 204, 1953

350 - SOULIER J. P., WEILLAND C.
Propriétés de la prothrombine purifiée
Path. Biol., 7, 2541, 1959

351 - SOZEN K.
Biomicroscopie du vitré
Anakra Univ. Tip. Fak. Göz. Klin. Yill., 11, 74-89, 1958
Ophthal. Lit., 12, 6.687, 1958

352 - SQUIRRE C., Mc EWEN W.K.
Effect of iron compounds on vitreous
Amer. J. Ophthal., 46, 356, 1958

353 - STRAMPELLI B. et POSARELLI A.
Acqueo, vitreo e pigmento uveo (retinico microscopico elettronico)
R.C. Ist. sup. san. 14, 10, 845-854, 1951

354 - SUDHOF H. et SCHWEER G.
Studien über das Glucosamin des Glaskörper. I. Die Glucosaminbestimmung im Rinderglaskörper
Graefes Arch. Ophthal., 156, 427-432, 1955

355 - SÜLLMANN
Biochemie des Auges- Glaskörper
Ophthalmologica Basel, 133, 1, 61, 1947

356 - SÜLLMANN
Experimental studies on the vitreous. Experiments on diffusion in the vitreous and on permeability of its surface condensation layer
Arch. Ophthal., 42, 5, 583-595, 1949

357 - SÜLLMANN
Chemie des Auges. Tabulae Biologicae
W. Junk, Den Hadg, Vol. 22, 11, 1951

358 - SURAN A.A., Mc EWEN W.K.
Further work on the residual proteins of the vitreous
Amer. J. Ophthal., 47, 2, 237, 1959

359 - SURAN A., Mc EWEN W.K.
Diffusion studies and vitreous structure
Amer.J. Ophthal., 49, 3, 625, 1960

360 - SURAN A.A., Mc EWEN W.K.
Diffusion studies with ox vitreous body
Amer. J. Ophthal., 51, 5, 1, 814-819, 1961

361 - SZIRMAI J.A., BALAZS E.A.
Studies on the structure of the vitreous body III
Cells in the cortical layer
Arch. Ophthal. Chicago, 59, 1, 34-48, 1958

- T -

362 - TAKATU I.
Etudes par ultracentrifugation et electrophorèse
sur la transparence moyenne de l'oeil
Acta Soc. Ophthal. Jap. 61, 1821-1833, 1957

363 - TAMURA M.
Experimental studies on haemorrhage of the retina
and vitreous
Acta Soc. Ophthal. jap. 66, 695-703, 1962

364 - TAUBER ET KRAUSE
The role of iron, copper zinc and manganese in the
metabolism of the ocular tissues, with special reference
to the lens
Amer. J. Ophthal., 23, 3, 260-266, 1943

365 - TESTA M., BOCCI N.
Sulla capacità del vitreo di ossidare i gruppi
sulfidrilici proteici e della cisteina
Arch. Optal. 65, 9, 279-287, 1961

366 - TESTA M., DELOGU A.
Sul contenuto in ac. jaluronico del vitreo umano.
Ann. Optal., 87, 10, 550-556, 1961

367 - THOMAS Ch.
Les hémorragies traumatiques du vitré et leur traitement
Année Thérap. Ophtal. 7, 303-331, 1956

368 - THOMAS C., CORDIER J., ALGAN B., VITTE G.
L'infiltration hématique du vitré, manifestation
initiale du décollement de rétine
Bull. Soc. Ophtal. Fr., 11, 720-723, 1959

368 bis - TOLENTINO F.I., LEE Pfei-Fei and SCHEPENS Ch. L.
Biomicroscopic Study of Vitreous cavity in diabetic rétinopathy
Arch. Ophthal. 75, 2, 238-246, 1966

369 - TOTH L.Z.H., BALAZS E.A., HOWE A.F.
Biophysical and biochemical changes in irradiated vitreous body
Invest. Ophthal., 1, 6, 797, 1962

370 - TRONCHE P., MEYNIEL G., ALFIERI R., ROUHER F., PAGES C.
Répartition et métabolisme du radiophosphore 32 injecté dans le gel vitréen
Ann. Oculist. 196, 2, 159-179, 1963

- U -

371 - UEMURA M., UEMURA Y., AKIYA S.
A study of plasmin in eye disease
Amer. J. Ophthal., 54, 1, 67-75, 1962

372 - ULLERICH, VOIGT
Versuche einer quantitativen Histochimie der Mucopolysaccharidsäuren
Ber. dtsch. Ophthal. Ges., 62, 11-17, 1959

373 - UVNAS B., WOLF H.
About the presence of acethylcholine esterase in aqueas humor and the vitreous body of the eye
Skandinav. Arch. of Physiol. 77, 86, 1937

- V -

374 - VAIREL
Méthode de dosage d'un proactivateur plasmatique
Congrès International d'Angeiologie, Paris, 1964
sous presse.

375 - VAIREL
Méthode pour l'étude de l'activité thrombolytique in vitro
J. de réanimation Méd.-Chirurg. Nancy, Mai 1966
sous presse

376 - VALVO A., DUCA A. Del.
Le applicazioni di una nuova sostanza chelante in oftalmologia. Risultati terapeutici in un caso di siderosi oculare trattato con desferrioxamina B.
Ann. Ottal., 91, 7, 497-513, 1965

377 - VALVO A.
Applications and therapeutic possibilities of desferrioxamine B. in Ophthalmology
To be published in Amer. J. Ophthal.

378 - VANACORE C., MASELLI E.
Anomalia emocoagulativa in un caso di morbo di Eales
Effeto correttore del trattamento corticosteroideo
Ann. Ottal., 91, 12, 1132-1139, 1965

379 - VANCEA P., TRIANDAF E., BATCU V.
Hémorragies rétino-vitréennes et leur laison avec la thrombopénie
Sem. Hôp. Paris, 37, 25, 5, 1536-1539, 1961

380 - VANNAS S.
Hemosiderosis in eyes with secondary glaucoma after delayed intraocular hemorrhages
Acta Ophthal. Kbh., 38, 3, 254-267, 1960

381 - VANNAS S.
Experimental studies on iron compounds in the eye and their significance for the pathogenesis of hemorrhagic glaucoma
Acta Ophthal. Kbh., 38, 4, 461-469, 1960

382 - VANNINI A., BORELLO C.
Ricerche sui componenti della coagulazione nei tessuti e liquidi dell'ochio
Rass. Ital. Ottal. 24, 3-4, 81-113, 1955

383 - VANNINI A., BORELLO C.
I fenomeni fibrinolitici in oftalmologia
Atti Soc. Oftal. Ital., 20, 522-526, 1962

384 - VARGA L. et BALAZS E.A.
Studies on the structure of the vitreous body
Electrophoretic and sedimentation properties
Amer. J. Ophthal., 38, 1, 11, 29-37, 1954

385 - VARGA L.
Physico-chemical properties of the vitreous body
17° Cong. Intern. Ophthal. Montreal, New-York, Sept. 1954
Acta Concil., 2, 1025-1031, 1954

386 - VARGA L. et GERGELY J.
Double refraction of flow studies on hyaluronic acid prepared from the vitreous body
Bioch. et Biophys. Acta. 23, 1, 1-6, 1957

387 - VENABLE H. P.
The ocular effects of atomic radiation
J. Nat. Med. Ass., 51, 121-126, 1959

388 - VIALLEFONT MM. H., GROS C., BOUDET Ch.
Hémorragies rétino-vitréennes et anévrysme de l'artère communicante postérieure
Bull. Soc. Ophtal. Fr., 64, 12, 1097-1100, 1964

389 - VIGNALOU J., LEMARCHAL A., LASSABLIERE C.
Hémorragies du vitré. Rôle de l'insuffisance lutéale. Résultats thérapeutiques
Sem. Hôp. Paris., 40, 12, 716-717, 1964

390 - VILSTRUP G.
Vitreous body and the endolymp as two related gelatinous substances. Comparison of the two substances with reference to their hyaluronic acid and protein contents
Acta Ophthal. Kbh., 33, 1, 13-15, 1955

391 - VILSTRUP G. et KORNERUP V.
Protein fractions in corpus vitreum examined by paper electrophoresis
Acta. Ophthal. Kbh., 33, 17-21, 1955

392 - de VINCENTIS M.
Ulteriori indagini sperimentali sul contenuto di acido piruvico ed acido lattico del vitreo
Arch. Ital. Ottal., 59, 49-55, 1955

393 - VON HIPPEL E.
Uber Siderosis bulbi und die Bezichunger swischen-siderotischer und hamatogener Pigmentierung
Graefes Arch. Ophthal., 40, 123-279, 1894

393 bis - VOGT A.
Slit Lamp Microscopy of the Living eye
1008-1013 New-York 1941

- W -

394 - WADA M.
Sidérose expérimentale de l'oeil
Acta soc. Ophthal. Jap., 64, 1267-1285, 1960

395 - WADSWORTH J. A.C.
The vitreous : Gross and microscopic observations seen in age and disease with special emphasis on the role of vitreous in detachment of the retina
Arch. Ophthal, Chicago, 58, 5, 725-734, 1957

396 - WEILLAND C., SOULIER J.P.
Préparation de la prothrombine purifiée
Path. Biol., 7, 2531, 1959

397 - WELCH R.B., GOLDBERG M.F.
Sickle-cell hemoglobin and its relation to fundus abnormality
Arch. Ophthal., 75, 3, 353-362, 1966

398 - WIDDER W.
Tierversuche über die Verweildauer in den Glaskörper implantierter Hyaluronsäure
Ber. Dtsch. Ophthal. Ges., 64, 300-304, 1962

399 - WOLF J.
Etude au microscope électronique sur la structure du tissu du corps vitré et importance du corps vitré dans l'accommodation (ligament hyaloïdocapsulaire)
Csl. V. Morv., 1, 181-201, 1953

400 - WOLFF'S
The anatomy of the eye and orbit
Lewis ed. London 1954

401 - WOLTER J.R.
The macrophages of the human vitreous body
Amer. J. Ophthal., 49, 5, 11, 1185-1193, 1959

402 - WOLTER J.R.
The macrophages of the human retina and vitreous
Amer. J. Ophthal., 49, 5, 1, 1046, 1960.

403 - WOOTEON J.F., YOUNG R.G. et WILLIAMS H.H.
Chromatographic investigation of free amino-acid constituents of vitreous humor
Arch. Ophthal., 51, 5, 589-592, 1954

- Y -

404 - YAMADA H.
Microscopie en contraste de phase du vitré
Acta Soc. Ophthal. Jap., 61, 1472-1485, 1957

405 - YAMAMOTO K.
Experiences de base sur l'hémorragie vitréenne et l'opacité du vitré. Partie 2.
Journ. Clin. Ophthal. 15, 1, 470-475, 1961

406 - YAMAMOTO K., NOBUTO F., KOBASHI T.
Hexosamine de mucopolysaccharide dans les tissus oculaires
Folia Ophthal. Jap. 16, 9, 554-559, 1965

407 - YAMASHITA T. and CIBIS P.
Staining of retina with saccharated iron oxide
Arch. Ophthal., 61, 698-708, 1959

408 - YAMASHITA T., CIBIS P.
Clinical and experimental aspect of retinitis proliferans
Amer. J. Ophthal., 50, 1, 171, 1960

409 - YOUNG R. et WILLIAMS H.H.
Biochemistry of the eye. Gelatinous protein of vitreous body
Arch. Ophthal., 51, 593-595, 1954

- Z -

410 - ZIMMERMAN L.E., EASTHAM A.B.
Distribution of acid mucopolysaccharides in the developing mouse eye; a study of pigmented and albino strains including the rodless C 3 H mouse
Amer. J. Ophthal., 45, 5, 723-724, 1958

411 - ZOLOG N., LEIBOVICI M.
"Inondation" hémorragique du vitré consécutive à l'hémorragie sous-arachnoïdienne
Oftalmologia Bucuresti, 5, 4, 309-314, 1961.